

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik IV  
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktor: Prof. Dr. med. Martin Reincke

**Pharmazeutische Betreuung in der Geriatrie:  
Effekte auf die Verordnungsqualität**

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Humanbiologie  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

Vorgelegt von  
Esther Katharina Kiesel  
geb. Hartel  
aus  
München  
2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Michael Drey M.Sc.
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. Albert Standl
	Prof. Dr. Annika Hoyer
Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin:	Dr. Yvonne Marina Pudritz
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	28.10.2021

## Eidesstattliche Versicherung

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel „Pharmazeutische Betreuung in der Geriatrie: Effekte auf die Verordnungsqualität“ selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 03.11.2021

Esther Katharina Kiesel



## Zusammenfassung

### Einleitung

Viele geriatrische Patienten leiden unter Multimorbidität und benötigen demzufolge auch Polypharmazie. Deshalb sollte der Einsatz von Medikamenten sorgfältig abgewogen werden. Wir führten ein systematisches Literaturreview über die Studienlage zum Effekt von pharmazeutischen Interventionen auf geriatrische Patienten, ihre Medikamente sowie die Gesundheitskosten in Krankenhäusern in Europa durch. Basierend auf diesem Literaturreview entwickelten wir eine Intervention und untersuchten den Effekt eines Stationsapothekers auf die Verordnungsqualität von geriatrischen Patienten in einem deutschen Universitätsklinikum. Außerdem entwickelten wir einen Score für anticholinerge Belastung (ACB) von Arzneimitteln, die in Deutschland zugelassen sind, damit dieser von Ärzten beim Verordnen verwendet werden kann.

### Methoden

Für das Literaturreview schlossen wir alle Studien über pharmazeutische Interventionen bei stationären, geriatrischen Patienten (65 Jahre und älter) in Europa seit 2001 ein. Die anschließende Vorher-Nachher-Studie mit historischer Kontrollgruppe wurde auf der akutgeriatrischen Station des LMU Klinikums durchgeführt. Die Intervention war eine klinische Apothekerin, die eine pharmazeutische Betreuung der Patienten von der Aufnahme auf bis zur Entlassung von der akutgeriatrischen Station leistete. Die Verordnungsqualität wurde bei Aufnahme und Entlassung mit Hilfe des *Medication Appropriateness Index* (MAI) gemessen. Zur Bewertung des Einflusses der Intervention auf den MAI wurde eine lineare Regressionsanalyse sowohl unadjustiert als auch adjustiert nach anderen Variablen wie Alter, Geschlecht, Komorbiditäten und Anzahl von Medikamenten bei Aufnahme durchgeführt. Für den ACB Score wurde eine systematische Literaturrecherche in PubMed durchgeführt, die bereits veröffentlichte ACB Instrumente ermittelte. Quantitative Scores wurden extrahiert, auf in Deutschland erhältliche Arzneimittel reduziert und mit Hilfe von Expertendiskussion reevaluiert. Arzneimittel wurden nach keinen, leichten, mittleren und starken anticholinergen Effekten eingestuft.

### Ergebnisse

Nach der Datenbank- und der manuellen Suche wurden 21 Veröffentlichungen aus sieben europäischen Ländern in das systematische Literaturreview eingeschlossen, unter anderem Studien aus Belgien, Dänemark, England, Irland, den Niederlanden, Schweden und Spanien. Sie zeigen, dass pharmazeutische Betreuung auf Krankenhausstationen zu besserer Verordnungsqualität führt und Folgeprobleme wie arzneimittelbezogene Wiedereinweisungen reduzieren kann. In der Interventionsstudie waren Patienten in der Interventionsgruppe (n = 152, im

Durchschnitt 83 Jahre und 8 Arzneimittel) älter und nahmen mehr Arzneimittel als Patienten in der Kontrollgruppe (n = 159, im Durchschnitt 81 Jahre und 7 Arzneimittel). In beiden Gruppen verbesserte sich der durchschnittliche MAI pro Patient von Aufnahme zu Entlassung. Obwohl die Intervention den Gesamt-MAI pro Patient nicht signifikant beeinflusste, reduzierte die Intervention den Anteil an inadäquat bewerteten Verordnungszeilen für die MAI Kriterien *Dosierung* ( $p = 0,006$ ), *Korrekte Anweisungen* ( $p = 0,016$ ) und *Praktikable Anweisungen* ( $p = 0,004$ ) signifikant. Ebenso reduzierte die Intervention den Anteil an Verordnungszeilen mit inadäquaten MAI Bewertungen (mindestens eins von neun Kriterien inadäquat) signifikant ( $p = 0,015$ ). Beim Vergleich der Kontroll- und der Interventionsgruppe mittels multipler Regression bestätigen die angepassten Modelle die Ergebnisse des unangepassten Modells. Für den ACB Score wurden 504 Arzneimittel beurteilt. Davon wurden 353 mit keinen, 104 Arzneimittel mit leichten, 18 mit mittleren und 29 mit starken anticholinergen Effekten eingestuft.

### Diskussion

Das systematische Literaturreview zeigt, dass Stationsapotheker die Verordnungsqualität, die nahtlose Versorgung und die Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) für geriatrische Patienten verbessern und gleichzeitig kosteneffektiv sein können. Obwohl in der Interventionsstudie kein signifikanter Effekt der Intervention auf den Gesamt-MAI pro Patient gezeigt werden konnte, verbesserte die pharmazeutische Betreuung auf Station den Anteil an Verordnungszeilen mit inadäquaten Bewertungen für die MAI Kriterien für *Dosierung*, *korrekte und praktikable Anweisungen* signifikant. Ebenso reduzierte die Intervention den Anteil an Verordnungszeilen mit inadäquaten MAI Bewertungen (mindestens eins von neun Kriterien inadäquat) signifikant. Der neu entwickelte ACB Score für Arzneimittel in Deutschland kann im klinischen Alltag verwendet werden, um potenziell unangemessene Arzneimittel für ältere Patienten zu reduzieren.

# Inhaltsverzeichnis

<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>5</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>7</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>11</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>13</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>15</b>
<b>VORWORT .....</b>	<b>17</b>
<b>1 EINLEITUNG .....</b>	<b>19</b>
1.1 DER GERIATRISCHE PATIENT .....	19
1.2 PHARMAZEUTISCHE PROBLEME IN DER GERIATRIE .....	21
1.2.1 Polypharmazie .....	21
1.2.2 Potenziell inadäquate Medikamente (PIM) .....	22
1.2.3 Anticholinerge Belastung.....	23
1.2.4 Verschreibungskaskaden .....	23
1.2.5 Dosisanpassungen an Organfunktionen .....	24
1.3 APOTHEKER IN DER GERIATRIE .....	24
1.4 APOTHEKER IN DER GERIATRIE IM KRANKENHAUS IN DEUTSCHLAND.....	25
<b>2 ZIELE .....</b>	<b>27</b>
<b>3 SYSTEMATISCHER LITERATURNACHWEIS ZU PHARMAZEUTISCHEN INTERVENTIONEN BEI GERIATRISCHEN PATIENTEN IM KRANKENHAUS .....</b>	<b>29</b>
3.1 EINFÜHRUNG UND ZIELSETZUNG .....	29
3.2 METHODEN .....	29
3.2.1 Manuelle Recherche .....	30
3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien .....	30
3.2.3 Studienauswahl .....	31
3.2.4 Datenerhebung .....	32
3.2.5 Qualitätsbewertung.....	32
3.3 ERGEBNISSE .....	33
3.3.1 Eigenschaften der eingeschlossenen Studien .....	34
3.3.2 Patienten .....	35
3.3.3 Interventionen .....	40
3.3.4 Zusammenfassung der untersuchten Endpunkte .....	46
3.3.5 Qualität der Studien.....	50

3.4	DISKUSSION .....	51
3.4.1	<i>Stärken und Schwächen</i> .....	52
3.4.2	<i>Schlussfolgerung</i> .....	53
<b>4</b>	<b>STUDIE ZUM EINFLUSS DES STATIONSAPOTHEKERS AUF DIE VERORDNUNGSQUALITÄT IN DER GERIATRIE</b> .....	<b>55</b>
4.1	EINFÜHRUNG UND ZIELSETZUNG .....	55
4.2	METHODEN .....	55
4.2.1	<i>Studiendesign</i> .....	55
4.2.2	<i>Intervention</i> .....	55
4.2.3	<i>Patienten</i> .....	56
4.2.4	<i>Basisdaten</i> .....	56
4.2.5	<i>Primärer Endpunkt</i> .....	57
4.2.6	<i>Sekundäre Endpunkte</i> .....	59
4.2.7	<i>Ethikkommission</i> .....	61
4.2.8	<i>Statistische Analysen</i> .....	61
4.3	ERGEBNISSE .....	62
4.3.1	<i>Primärer Endpunkt MAI</i> .....	64
4.3.2	<i>Sekundärer Endpunkt PIM</i> .....	66
4.3.3	<i>Sekundärer Endpunkt ABP</i> .....	67
4.4	DISKUSSION .....	75
4.4.1	<i>Diskussion der Ergebnisse</i> .....	75
4.4.2	<i>Stärken und Schwächen</i> .....	77
4.4.3	<i>Schlussfolgerung</i> .....	78
<b>5</b>	<b>ENTWICKLUNG EINES SCORES ZUR ERMITTLUNG DER ANTICHOLINERGEN BELASTUNG</b> .....	<b>79</b>
5.1	EINFÜHRUNG UND ZIELSETZUNG .....	79
5.2	METHODEN .....	79
5.2.1	<i>Identifikation bereits veröffentlichter ACB Listen</i> .....	79
5.2.2	<i>Zusammenfassen der ACB Listen</i> .....	80
5.2.3	<i>Retrospektive Analyse auf akutgeriatrischer Station</i> .....	81
5.3	ERGEBNISSE .....	82
5.3.1	<i>Identifikation bereits veröffentlichter ACB Listen</i> .....	82
5.3.2	<i>Zusammenfassen der ACB Listen</i> .....	84
5.3.3	<i>Retrospektive Analyse auf akutgeriatrischer Station</i> .....	89
5.3.4	<i>Zusammenfassung aller Ergebnisse</i> .....	89
5.4	DISKUSSION .....	90
5.4.1	<i>Stärken und Schwächen</i> .....	91
5.4.2	<i>Schlussfolgerung</i> .....	93



<b>6</b>	<b>DISKUSSION UND AUSBLICK .....</b>	<b>95</b>
6.1	ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE .....	95
6.1.1	<i>Systematischer Literaturnachweis</i> .....	95
6.1.2	<i>Studie zum Einfluss des Stationsapothekers auf die Verordnungsqualität</i> .....	95
6.1.3	<i>Score zur Ermittlung der anticholinergen Belastung</i> .....	95
6.2	STÄRKEN UND SCHWÄCHEN .....	96
6.3	ZUSAMMENFASSENDE DISKUSSION .....	97
6.4	SCHLUSSFOLGERUNG UND AUSBLICK .....	102
6.4.1	<i>Weitere Forschung</i> .....	102
	<b>LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>105</b>
	<b>ANHANG .....</b>	<b>115</b>
ANHANG 1	<b>SUCHBEGRIFFE DATENBANKEN .....</b>	<b>115</b>
ANHANG 2	<b>DATENEXTRAKTIONSFORMULAR FÜR VOLLTEXTE LITERATURREVIEW .....</b>	<b>116</b>
ANHANG 3	<b>ERGEBNISSE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN IN TABELLE DARGESTELLT .....</b>	<b>118</b>
ANHANG 4	<b>AUSGESCHLOSSENE ARZNEIMITTEL (NICHT IN DEUTSCHLAND VERFÜGBAR) .....</b>	<b>124</b>
ANHANG 5	<b>AUSGESCHLOSSENE ARZNEIMITTEL (AUSGESCHLOSSENE DARREICHUNGSFORM) .....</b>	<b>128</b>
ANHANG 6	<b>ALLE ARZNEIMITTEL MIT BEWERTUNG ACB SCORE = 0 .....</b>	<b>130</b>
ANHANG 7	<b>KITTELTASCHENKARTE .....</b>	<b>138</b>
	<b>GLOSSAR .....</b>	<b>139</b>
	<b>PUBLIKATIONSLISTE .....</b>	<b>143</b>
	<b>DANKSAGUNG .....</b>	<b>145</b>



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 3.1: PRISMA-Flussdiagramm zur Literaturrecherche und Studienauswahl. ....	33
Abbildung 4.1: Flussdiagramm Patienten.....	63
Abbildung 4.2: Arzneimittelbezogene Probleme, die pharmazeutische Interventionen auslösten. .....	67
Abbildung 4.3: Ursachen der arzneimittelbezogenen Probleme. ....	70
Abbildung 4.4: Pharmazeutische Interventionen.....	71
Abbildung 4.5: Akzeptanz der Pharmazeutischen Interventionen.....	72
Abbildung 4.6: Umsetzung der Pharmazeutischen Interventionen .....	73
Abbildung 4.7: Anteil der arzneimittelbezogenen Probleme nach NCC MERP Kategorien. ....	74
Abbildung 5.1: Entscheidungsalgorithmus für die Bewertung der Arzneimittel. ....	80
Abbildung 5.2: Empfehlung für Umgang mit ACB Score nach [43]. ....	82
Abbildung 5.3: PRISMA-Flussdiagramm der Literaturrecherche.....	83



## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Veränderungen einzelner Organe im Alter und die Folgen.....	20
Tabelle 3.1: PICOS Kriterien.....	29
Tabelle 3.2: Studieneigenschaften. ....	36
Tabelle 3.3: Patienteneigenschaften.....	38
Tabelle 3.4: Darstellung der Ergebnisse sortiert nach den untersuchten Endpunkten. ....	47
Tabelle 3.5: Qualitätsbeurteilung nach EPHPP.....	50
Tabelle 4.1 Kriterien des <i>Medication Appropriateness Index</i> (MAI) und ihre Gewichtung.....	57
Tabelle 4.2: Umsetzung der MAI Bewertung in dieser Studie nach den MAI Anweisungen und internen Festlegungen. ....	58
Tabelle 4.3: Hauptkategorien der arzneimittelbezogenen Probleme.....	60
Tabelle 4.4: NCC MERP Kategorien .....	61
Tabelle 4.5: Patienteneigenschaften in Kontroll- und Interventionsgruppe.....	63
Tabelle 4.6: Am häufigsten verordnete Wirkstoffe (ATC Code) in der Kontrollphase bei Aufnahme und Entlassung. ....	64
Tabelle 4.7: Am häufigsten verordnete Wirkstoffe (ATC Code) in der Interventionsphase bei Aufnahme und Entlassung.....	64
Tabelle 4.8: <i>Medication Appropriateness Index</i> (MAI) und potenziell inadäquate Medikamente in Kontroll- und Interventionsgruppe bei Aufnahme und Entlassung .....	65
Tabelle 4.9: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für den Effekt der Intervention.....	66
Tabelle 4.10: Beispiele aus der Interventionsphase für die Problemkategorien nach PCNE.....	68
Tabelle 4.11: Am häufigsten von arzneimittelbezogenen Problemen betroffene Wirkstoffe.....	69
Tabelle 4.12: Beispiele aus der Interventionsphase für arzneimittelbezogene Probleme, die den jeweiligen NCC MERP Kategorien zugeordnet wurden.....	74
Tabelle 5.1: Anticholinerge Arzneimittel mit übereinstimmender Bewertung durch veröffentlichte Listen. ....	85
Tabelle 5.2: Bewertung der Arzneimittel mit widersprüchlichen Bewertungen oder nur einer bisherigen Veröffentlichung.....	88
Tabelle 5.3: Arzneimittel, die durch die retrospektive Evaluation hinzugefügt wurden. ....	89
Tabelle 5.4: Überblick aller bewerteten Arzneimittel mit anticholinergen Effekten. ....	90



## Abkürzungsverzeichnis

ABP*	Arzneimittelbezogenes Problem
ACB*	Anticholinerge Belastung
ACOVE*	<i>Assessing Care of Vulnerable Elders</i>
AMTS*	Arzneimitteltherapiesicherheit
ATC	Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem der Weltgesundheitsorganisation
CCS	<i>Charlson Comorbidity Score</i>
CENTRAL	<i>Cochrane Central Register of Controlled Trials</i>
EPHPP	<i>Effective Public Health Practice Project</i>
FORTA	<i>Fit for The Aged</i>
KI	Konfidenzintervall
MAI*	<i>Medication Appropriateness Index</i>
NCC MERP	<i>National Council for Medication Error Reporting and Prevention</i>
NNT*	<i>number-needed-to-treat</i>
NSAR	Nicht-steroidales Antiphlogistikum
PACT	<i>Pharmaceutical Care in Tallaght Hospital</i>
PCNE	<i>Pharmaceutical Care Network Europe</i>
PIM*	Potenziell inadäquate Medikamente
PRISMA*	<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i>
RASP	<i>Rationalization of Home Medication by an Adjusted STOPP list in Older Patients</i>
START*	<i>Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment</i>
STOPP*	<i>Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate prescriptions</i>
UAW*	Unerwünschte Arzneimittelwirkung

\*mit Stern gekennzeichnete Begriffe sind im Glossar näher erklärt





## Vorwort

### Veröffentlichung der Forschungsergebnisse

Teile der Arbeit wurden auf verschiedenen Konferenzen in Form von Postern und Vorträgen sowie in Zeitschriftenartikeln veröffentlicht. Diese sind in der Publikationsliste aufgeführt. Speziell hervorheben möchte ich die Veröffentlichung der Ergebnisse von Kapitel 3 in Kiesel E, Hopf Y. *Hospital pharmacists working with geriatric patients in Europe: a systematic literature review*. European Journal of Hospital Pharmacy 2018;25:e74-e81. doi: 10.1136/ejhpharm-2017-001239 und von Kapitel 5 in Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. *An anticholinergic burden score for German prescribers: score development*. BMC Geriatrics 2018;18:239. doi: 10.1186/s12877-018-0929-6.

### Finanzierung

Diese Arbeit wurde durch die Unterstützung der Stiftung Patient & Klinische Pharmazie, der B. Braun-Stiftung und der Friedrich-Baur-Stiftung finanziert.

### Vorbemerkung

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Gemeint sind aber stets beide Geschlechter, z. B. Patienten und Patientinnen.



# 1 Einleitung

## 1.1 Der geriatrische Patient

Der Anteil älterer Menschen an der Gesamtbevölkerung wächst rasant. Während 1980 nur ungefähr ein Fünftel der Menschen in Deutschland über 60 Jahre alt waren, lag ihr Anteil 2013 schon bei über einem Viertel [1]. Für 2050 wird mit über einem Drittel der Bevölkerung über 60 gerechnet [1].

Geriatrische Patienten zeichnen sich nicht allein durch ihr höheres Alter aus. Die gemeinsame Definition der Deutschen Gesellschaft für Geriatrie, der Deutschen Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie und der Bundesarbeitsgemeinschaft der Klinisch-Geriatriischen Einrichtungen charakterisiert den geriatrischen Patienten durch die geriatritypische Multimorbidität und höheres Lebensalter (70 Jahre oder älter) oder durch ein Alter von  $\geq 80$  Jahren und alterstypisch erhöhte Vulnerabilität [2]. Eine Studie zeigt, dass 62 % der älteren Menschen (65 Jahre und älter) multimorbide sind [3].

Unabhängig von der Multimorbidität geriatrischer Patienten unterliegt der menschliche Körper im Alter vielen allgemeinen Veränderungen. Diese betreffen sowohl einzelne Organe und Organsysteme als auch die verschiedenen Stufen der Arzneimittelaufnahme und -wirkung. Die Veränderungen der einzelnen Organe reichen von einer Verringerung der Herzschlagrate über eine Reduktion der Anzahl der Lungenkapillaren, der Abnahme von Geruchs- und Geschmackssinn bis hin zu veränderten Schlafmustern (siehe Tabelle 1.1). Dies hat weitreichende Folgen für den Organismus im Allgemeinen, weil sich unter anderem verschiedene Erkrankungen und Syndrome verschlimmern sowie einzelne Arzneimittelwirkungen verändern können.

In Bezug auf Arzneimittelwirkungen betreffen diese Veränderungen sowohl die Pharmakodynamik als auch die Pharmakokinetik [4-6]. Organunabhängig kommt es zu Veränderungen auf der Rezeptorebene. Sowohl cholinerge als auch  $\beta$ -Rezeptoren nehmen ab, auch die Barorezeptorfunktion reduziert sich, während die Rezeptorsensibilität zentral wirksamer Arzneistoffe erhöht sein kann [4, 5]. Auch alle Schritte der Pharmakokinetik sind von altersbedingten Umwandlungen betroffen [6]. Während Veränderungen im Gastrointestinaltrakt die Absorption verlangsamen können, beeinflussen Veränderungen in der Körperzusammensetzung (z. B. Wasser- oder Körperfettanteil) die Distribution, Leberveränderungen den Metabolismus und Veränderungen der Niere die Elimination von Arzneistoffen (siehe hierzu auch Tabelle 1.1) [6].

**Tabelle 1.1: Veränderungen einzelner Organe im Alter und die Folgen [4-6]**

UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkungen, HWZ = Halbwertszeit

Organ (-system)	Physiologische Veränderungen	Folgen
<b>Herz-Kreislauf-System</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachlassende Elastizität der Gefäßwände</li> <li>Abnahme der Herzschlagrate</li> <li>Erhöhung des Bindegewebsanteil im Herzmuskel</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Erhöhter Blutdruck</li> <li>Orthostatische Störungen</li> <li>Geringeres Herzzeitvolumen</li> </ul>
<b>Atmungsorgane</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Altersthorax (Brustkorb weniger elastisch)</li> <li>Reduktion der Anzahl der Lungenkapillaren</li> <li>Abnahme der Lungenelastizität</li> <li>Vergrößerung der Alveolen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Geringere Vitalkapazität</li> <li>Verringerter Sauerstoffpartialdruck</li> <li>Erhöhter Atemwiderstand</li> <li>Eingeschränkter Hustenreflex, deshalb gesteigerte Infektanfälligkeit</li> </ul>
<b>Gastro-intestinal-trakt</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Zahnverlust, Abnahme Speichelsekretion, Geruchs- und Geschmackssinn</li> <li>Atrophie der Magen- und Darmschleimhaut</li> <li>Verzögerte Magenentleerung, erhöhter Magen-pH-Wert</li> <li>Verminderung der Magen-Darm-Motilität</li> <li>Funktionsreduktion von Pankreas und Leber</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Mangelnder Appetit, Kau- und Schluckstörungen, Sprechstörungen</li> <li>UAW durch veränderten Metabolismus von Wirkstoffen, reduzierte Glukosetoleranz</li> <li>Resorptionsstörungen durch langsamere Absorption und Reduktion aktiver Transportprozesse</li> <li>Obstipation</li> </ul>
<b>Nerven-system</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nervenleitgeschwindigkeit reduziert</li> <li>Verändertes Schlafmuster</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Nachlassen von Merk- und Gedächtnis-fähigkeit</li> <li>Herabgesetztes Reaktionsvermögen</li> <li>Schlafstörungen</li> </ul>
<b>Stütz- und Bewegungs-apparat</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Veränderung des Mineralstoffgehalts der Knochen</li> <li>Geringere Dehnbarkeit von Bändern, Sehnen und Muskeln</li> <li>Abnahme der Muskelmasse, Knorpel-veränderungen und Osteophytenbildung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Steigende Bruchanfälligkeit und Sturzgefahr</li> <li>Geringere Beweglichkeit</li> <li>Verschleierung reduzierter Nierenfunktion</li> </ul>
<b>Sinnes-organe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduzierter Geschmackssinn</li> <li>Reduziertes Tastempfinden</li> <li>Schlechteres Hören</li> <li>Sehstörungen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Keine direkten Folgen für Arzneistoffwirkung</li> <li>Aber: insgesamt erschwerte Alltagsbewältigung</li> <li>Appetitverlust</li> </ul>
<b>Haut</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Atrophie des Unterhautfettgewebes inkl. aller dort arbeitenden Drüsen und des Kapillarsystems</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduktion der Fett- und Schweißbildung</li> <li>Schlechtere Wundheilung</li> <li>Faltenbildung</li> </ul>
<b>Niere</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduktion von Anzahl und Größe der Nephronen</li> <li>Verminderte Herzleistung, dadurch Minderdurchblutung der Niere</li> <li>Abnahme der glomerulären Filtrationsrate</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akkumulation renal eliminierter Wirkstoffe und ihrer Metabolite: erhöhte Gefahr für UAW</li> <li>Gestörter Elektrolythaushalt</li> <li>Gestörter Säure-Basen-Haushalt</li> <li>Verringerte Vitamin-D-Produktion mit Auswirkung auf den Phosphat- und Calcium-Haushalt</li> <li>Verringerte Erythropoetinbildung</li> </ul>
<b>Leber</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduzierter First-Pass-Metabolismus bei geringerer Lebermasse</li> <li>Verringerte Perfusion, z. B. bei Rechtsherzinsuffizienz</li> <li>Reduzierte CYP450-Aktivität</li> <li>Nachlassende Albuminproduktion der Leber</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reduktion der hepatischen Metabolisierung bei „High-Extraction-Drugs“, v.a. Phase-1-Reaktion reduziert</li> <li>Akkumulation hepatisch eliminierter Wirkstoffe</li> <li>Je nach Medikament verringerte, verstärkte oder gleichbleibende Wirkung</li> </ul>
<b>Allgemeine Körper-zusammen-setzung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Abnahme der Körperwasseranteils und Zunahme des Körperfettanteils</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Akkumulation von lipophilen Wirkstoffen: oft verlängerte HWZ</li> <li>Verstärkte Wirksamkeit hydrophiler Substanzen durch Abnahme des Anteils wässriger Kompartimente</li> </ul>

## 1.2 Pharmazeutische Probleme in der Geriatrie

### 1.2.1 Polypharmazie

In der Geriatrie führt die Multimorbidität der Patienten häufig zu einer Polypharmazie und damit zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit von Interaktionen, Nebenwirkungen und anderen arzneimittelbezogenen Problemen (ABP) [7, 8]. Eine systematische Analyse, wie viele Medikamente benötigt werden, um mehrere chronische Krankheiten leitliniengerecht zu behandeln, führte bei drei chronischen Leiden zu 6 - 13 Medikamenten täglich und bei sechs chronischen Leiden (z. B. Bluthochdruck, Diabetes, KHK, COPD, Arthrose, Depression) zu 18 verschiedenen Medikamenten pro Tag [9]. Nur sehr wenige Leitlinien berücksichtigen bisher die Komplexität von multimorbiden, geriatrischen Patienten oder geben Empfehlungen, wann und wie die entsprechenden Medikamente auch wieder abgesetzt werden können. Eine deutsche Studie zeigte, dass ungefähr 42 % der Menschen im Alter von 65 Jahren und älter regelmäßig fünf oder mehr Arzneimittel einnehmen [10]. Bei Entlassung aus dem Krankenhaus weisen knapp 79 % der älteren, multimorbiden Patienten eine Polypharmazie auf [11].

Obwohl eine Behandlung von mehreren chronischen Erkrankungen medizinisch notwendig ist, ist Polypharmazie mit mehreren negativen Endpunkten assoziiert, unter anderem unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) [7, 12], Stürze [12], Delirium [13], Krankenhauseinweisungen [12], Krankenhauswiedereinweisungen [14], längere Krankenhausaufenthalte [15], erhöhter Gebrauch von potenziell inadäquaten Medikamenten (PIM) [16] sowie Mortalität [12].

Zusätzlich sind gerade geriatrische Patienten besonders empfindlich für UAW [17, 18]. Dies wird durch physiologische Veränderungen im Alter verursacht, wie die Verschlechterung der Nierenfunktion und eine stärkere Antwort auf ZNS-aktive Arzneimittel (siehe hierzu auch Tabelle 1.1) [17, 18]. Bei über 75-jährigen in Australien waren 30 % aller Krankenhauseinweisungen auf UAW zurückzuführen [19]. Außerdem verlängern vermeidbare UAW wiederum diesen Klinikaufenthalt [20]. Je mehr Medikamente eingenommen werden, desto häufiger sind außerdem Interaktionen – sowohl Wechselwirkungen zwischen verschiedenen Medikamenten als auch Wechselwirkungen zwischen Medikamenten und vorbestehenden Erkrankungen [21]. Die Anzahl an potenziellen Arzneimittelinteraktionen wird mit der Formel  $I = (N^2 - N) / 2$  errechnet, wobei N die Anzahl an Arzneimitteln darstellt. So können bei vier Arzneimitteln 6 und bei acht Arzneimitteln sogar 28 potenzielle Arzneimittelinteraktionen auftreten. Polypharmazie kann zusätzlich zu einer Überforderung bei geriatrischen Patienten führen, denn sie kennen sich nicht mehr mit ihrer eigenen Medikation aus, was wiederum zu neuen ABP führen kann [22, 23].

### 1.2.2 Potenziell inadäquate Medikamente (PIM)

Eine wichtige Rolle, sowohl bei Patienten mit Polypharmazie als auch bei geriatrischen Patienten im Allgemeinen, spielen PIM, bei denen mehr therapeutische Risiken (wie z. B. UAW) als klinischer Nutzen auftreten [21]. PIM-Gebrauch wurde in Studien mit längeren Krankenhausaufenthalten und höheren Kosten für Krankenhausaufenthalten assoziiert [24, 25]. PIM sind dabei ein unabhängiger Risikofaktor für eine Krankenhausaufnahme [26, 27]. Eine in Bayern auf akut-geriatrischen Stationen durchgeführte Studie zeigte, dass 25,9 %, also ein Viertel der Patienten, PIM erhielten [28].

Zur Bestimmung von PIM wurden in den letzten Jahren verschiedene Werkzeuge veröffentlicht. Das erste Werkzeug war die Beers Liste aus den USA, eine Negativliste, welche bereits mehrmals aktualisiert wurde [29]. Nach diesem Vorbild wurde 2011 in Deutschland die PRISCUS-Liste mit Fokus auf in Deutschland verwendete Medikamente entwickelt [30]. Die STOPP/START-Kriterien (STOPP = *Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate prescriptions*, START = *Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) sind implizite Kriterien aus Irland, die die Medikation sowohl auf Unter- als auch Übermedikation beurteilen [31]. Ein neuerer Ansatz aus Deutschland ist die FORTA-Liste (*Fit for The Aged*), die Medikamente nach Indikation geordnet in vier verschiedene Kategorien einordnet [32]. Die Kategorien reichen von A (= unverzichtbar), B (= vorteilhaft) über C (= fragwürdig) bis zu D (= zu vermeiden), abhängig von ihrem Nutzen-Risiko-Verhältnis bei der Anwendung bei älteren Patienten [32]. Im Jahr 2015 wurde außerdem die EU7PIM-Liste veröffentlicht, welche die unterschiedlichen Instrumente, Arzneistoffe und klinischen Leitlinien auf europäischer Ebene harmonisieren und ein Instrument schaffen sollte, das in verschiedenen Ländern eingesetzt werden kann [33]. Sie wurde von einem multidisziplinären Team bestehend aus 33 Experten aus sechs europäischen Ländern erstellt [33]. Für jedes gelistete PIM führt EU7PIM den Grund für die Listung, Empfehlungen für Dosisanpassungen oder sonstige Besonderheiten beim Gebrauch sowie alternative Arzneimittel oder Therapie-strategien auf [33].

Ein weiterer impliziter Ansatz zur Beurteilung der Medikation ist der *Medication Appropriateness Index* (MAI) [34]. Dieses Werkzeug listet keine spezifischen Medikamente auf, sondern Kriterien, nach denen die einzelnen Medikamente beurteilt werden sollen. Diese Kriterien sind die adäquate Indikation, Effektivität, Dosierung, richtige und praktikable Dosierungsanweisung, Arzneimittel-Arzneimittel-Interaktionen und Arzneimittel-Krankheiten-Interaktionen, Duplikationen, Therapie-dauer und Kosten [34].

Während die expliziten Listen allein mit einer Medikationsliste angewendet werden können, benötigen die impliziten Werkzeuge (STOPP/START, FORTA, MAI) zu ihrer Anwendung auch klinische Informationen wie Laborwerte und Diagnosen [32, 34, 35]. Außerdem sollten bei der Beurteilung der Medikation nicht nur die reinen Daten, sondern auch Patientenpräferenzen berücksichtigt werden [36].

### 1.2.3 Anticholinerge Belastung

Arzneimittel mit anticholinergen Wirkungen oder Nebenwirkungen gehören zu den Gruppen bedenklicher Arzneimittel bei geriatrischen Patienten [37, 38]. Dabei addieren sich anticholinerge Effekte mehrerer Substanzen zur sogenannten anticholinergen Belastung (ACB). Ältere Patienten sind von anticholinergen Nebenwirkungen eher betroffen als jüngere Patienten. [37, 38]. Zum einen haben ältere Patienten einen langsameren Metabolismus, d.h. Arzneistoffe werden langsamer ausgeschieden, zum anderen gibt es altersbedingte Abnahmen bei der cholinergen Übertragung [37, 38]. Zusätzlich erhöht sich die Permeabilität der Blut-Hirn-Schranke, was zu höheren Arzneimittelspiegeln im zentralen Nervensystem führt [39]. Zentralknervöse UAWs können im Besonderen das Sturzrisiko erhöhen, unter anderem durch verschwommene Sicht, Verwirrung oder Tremor [38]. Schwerwiegende anticholinerge UAW sind Tachyarrhythmien, Halluzinationen, Delir und kognitiver Abbau [38]. Andere UAW wie trockener Mund, Verstopfung und Harnverhalt können die Lebensqualität von Patienten reduzieren [38, 40]. Mehrere Reviews berichten über ein höheres Risiko für Stürze, kognitiven Abbau und Delirium bei einer erhöhten ACB bei älteren Patienten [41-45].

Trotz dieser offensichtlichen Risiken nehmen schätzungsweise 50 % der älteren Menschen Medikamente mit anticholinergem Wirkung ein [46, 47]. Qualitative Studien zeigen, dass sich nur wenige Verordner der anticholinergen Eigenschaften von Arzneimitteln und der anticholinergen Nebenwirkungen bewusst sind [48]. Selbst wenn sie um die negativen Folgen von anticholinergen Medikamenten wissen, zögern sie diese Medikamente abzusetzen oder zu ändern, da sie sich nicht dafür verantwortlich fühlen oder es ihnen an Zeit, Wissen oder Mitteln hierfür fehlt [49]. In der Praxis findet eine Erfassung, Dokumentation und/oder eine bewusste Verringerung der ACB bisher nur selten statt [48, 50, 51].

### 1.2.4 Verschreibungskaskaden

Ein weiteres Phänomen, welches sowohl durch Polypharmazie entsteht als auch durch diese verstärkt wird, sind Verschreibungskaskaden. Diese entstehen, wenn UAW nicht als solche erkannt, sondern fälschlicherweise als behandlungswürdige Indikation interpretiert werden [52]. Das führt dann zum Ansetzen eines neuen, weiteren Medikamentes anstatt zur Modifikation oder

zum Absetzen des auslösenden Medikamentes [52]. Zum Beispiel wird nach Beginn einer Therapie mit Calciumkanalblocker inadäquat ein Schleifendiuretikum verordnet [53]. Ödeme in den unteren Gliedmaßen sind bekannte UAW von Calciumkanalblockern vom Nifedipin-Typ. Diese UAW wird jedoch oft übersehen und die Ödeme mit Schleifendiuretika behandelt, anstatt die ursächliche Therapie anzupassen [53]. Als weiteres Beispiel kann eine Therapie mit einem nicht-steroidalen Antiphlogistikum (NSAR) zu einem Blutdruckanstieg führen, welcher dann zu einer Erweiterung der antihypertensiven Therapie führt anstatt das NSAR durch ein anderes Schmerzmittel zu ersetzen [52].

Geriatrische Patienten sind hier besonders gefährdet, da einerseits häufig Probleme wie Obstipation, Ödementwicklung oder Inkontinenz vorliegen, bei denen schwierig zu differenzieren ist, ob es sich hierbei um eine UAW handelt oder ein neues, eigenständiges Symptom [54]. Andererseits fehlt auch oft das entsprechende Bewusstsein für diese Risikokonstellation. Die Verordnung von Medikamenten durch mehrere Ärzte ohne Übersicht über die gesamte Medikation der Patienten verschlimmert das Problem [52]. Die Verordnung von Medikamenten ist vor allem in Deutschland ein Problem, da häufig keiner der Ärzte einen Überblick über die Gesamtmedikation hat und es keine Übersicht über die Medikation in einer zentralen Patientenakte o. Ä. gibt. Theoretisch sollte mit der Einführung des bundeseinheitlichen Medikationsplans dieser Überblick über die Gesamtmedikation ermöglicht werden. In der Praxis sind bundeseinheitliche Medikationspläne jedoch nur wenig verbreitet und selten korrekt [55].

### 1.2.5 Dosisanpassungen an Organfunktionen

Alterstypische Veränderungen des menschlichen Körpers (siehe Tabelle 1.1) haben konkrete Auswirkungen auf die Arzneimitteltherapie. Besonders die Verschlechterung der Nierenfunktion verursacht viele notwendige Dosisanpassungen und teilweise sogar das Absetzen von Arzneimitteln. So benötigen 52 % der verordneten Medikamente bei geriatrischen Patienten mit Niereninsuffizienz eine Dosisanpassung [56]. Diese Dosisanpassungen sind keine reine Formalie, schließlich sind UAW oft auf Dosierungsfehler, vor allem bezüglich der Nierenfunktion, zurückzuführen [57]. Auch wenn die Dosisanpassungen bezüglich der Nierenfunktion zahlenmäßig überwiegen, gibt es außerdem zahlreiche Medikamente, die bei Leberinsuffizienz oder anderen physiologischen Besonderheiten (z. B. Körpergewicht, Alter) in der Dosis angepasst werden müssen.

## 1.3 Apotheker in der Geriatrie

Geriatrische Ärzte befassen sich bereits mit Polypharmazie und der Optimierung der Medikation ihrer Patienten [58, 59]. Dennoch verbesserte zusätzliche pharmazeutische Expertise die



Verordnungsqualität weiter [60]. In Deutschland zeigte die WEST GEM Studie, die ambulante, multimorbide und geriatrische Patienten einschloss, dass eine langfristige Betreuung durch Apotheker zu einer deutlichen Reduktion von ABP führte [61]. Der Bedarf an Medikationsanalyse und Medikationsmanagement wächst auch in Deutschland stetig. Dies ist erkenntlich an veröffentlichten Instrumenten für eine Medikationsanalyse bei geriatrischen Patienten, wie die PRISCUS- und die FORTA-Liste [30, 32], der Gründung der Bayerische Akademie für Klinische Pharmazie der Bayerischen Landesapothekerkammer 2005 und der Einführung der Bereichsweiterbildungen „Geriatrische Pharmazie“ 2009 und „Medikationsmanagement im Krankenhaus“ 2018 durch die Bundesapothekerkammer.

Ein systematisches Literaturreview mit Metaanalyse aus den USA zeigte bessere therapeutische Ergebnisse, weniger Krankenhauseinweisungen, höhere Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) und bessere Adhärenz durch pharmazeutische Interventionen für geriatrische Patienten sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich [62]. Drei andere internationale systematische Reviews zeigten positive Effekte auf die Verordnungsqualität und reduzierte UAW bei geriatrischen Patienten durch pharmazeutische Interventionen [63-65]. Allerdings wurden keine weiteren, harten Endpunkte wie Mortalität, Krankenhauswiedereinweisungen oder therapeutische Endpunkte untersucht [63-65].

Experten empfehlen für die Behandlung von geriatrischen Patienten multiprofessionelle Teams, zu denen auch Apotheker gehören sollten [66]. Ist der Apotheker im multiprofessionellen Team etabliert, wird er von den anderen Professionen sehr gut angenommen und es gibt positives Feedback auf den pharmazeutischen Teambeitrag [67, 68]. In einer Studie hierzu verbesserte aus der Sicht der Ärzte der Beitrag des Apothekers die Behandlungsqualität der geriatrischen Patienten [67].

## 1.4 Apotheker in der Geriatrie im Krankenhaus in Deutschland

Eine Literaturrecherche über Krankenhausapotheker in der Geriatrie in Deutschland konnte nur sehr wenige Daten erheben [69]. Alle bisher durchgeführten Studien wurden ohne Kontrollgruppe durchgeführt [70, 71] bzw. beschränkten sich auf die retrospektive Analyse vorhandener Daten ohne tatsächliche pharmazeutische Interventionen [72, 73]. Marx *et al.* überprüfte auf Interaktionen und korrekte Dosierung bei eingeschränkter Nierenfunktion und konnte so auf klinisch relevante Interaktionen aufmerksam machen und Empfehlungen für Dosisanpassungen bei Niereninsuffizienz geben [70]. Kilimann untersuchte darüber hinaus die Arzneimittelanamnese auf Verordnungslogik, überprüfte die hepatische Clearance und prüfte auf UAW und PIM [71].

Auch hier konnte der Apotheker auf klinisch relevante Interaktionen hinweisen, Dosisanpassungen wegen Leber- und Niereninsuffizienz vornehmen und PIM durch passendere Wirkstoffe ersetzen. Auch retrospektive Analysen konnten zeigen, dass ein Bedarf für Apotheker in der Geriatrie besteht, da geriatrische Patienten PIM erhielten bzw. die Komplexität der Medikation durch einfache Maßnahmen verringert werden konnte [72, 73].

Eine weitere Studie in Deutschland beschreibt die Medikationsüberprüfung auf ABP durch ein interdisziplinäres Team aus Geriater, Chirurg und Pharmazeutin [74]. Medikationsverbesserungen konnten bei einigen Patienten erreicht werden. So wurden Interaktionen, UAW und Unterversorgung behoben, PIM ersetzt, überflüssige Medikation abgesetzt und falsche Einnahmezeitpunkte korrigiert [74]. Schließlich zeigte eine kürzlich veröffentlichte Studie, dass Stationsapotheker ABP bei geriatrischen Patienten reduzieren können [75].

Stationsapotheker sind in Deutschland insgesamt noch sehr selten, nicht nur in der Geriatrie [76]. Im Vergleich zu Ländern wie Großbritannien und den USA besteht noch großes Verbesserungspotential [76].

## 2 Ziele

Die vorliegende Dissertation befasst sich mit der pharmazeutischen Betreuung in der Geriatrie und ihrem Einfluss auf die Verordnungsqualität sowie mit speziellen Aspekten der Pharmakotherapie von geriatrischen Patienten wie anticholinergen Medikamenten.

Folgende Fragestellungen sollen mit dieser Dissertation beantwortet werden:

- Wie ist der Stand der Forschung zu pharmazeutischen Interventionen in der klinischen Geriatrie in Europa? Welche Interventionen wurden untersucht und wie beeinflussen sie patienten- und medikationsspezifische Endpunkte sowie Kosten? Diese Fragen werden in Kapitel 3 behandelt.
- Wie beeinflusst eine pharmazeutische Intervention in der klinischen Geriatrie die Verordnungsqualität der Patienten? Eine geeignete pharmazeutische Intervention wurde aus den Ergebnissen des Literaturreviews in Kapitel 3 ermittelt. Da in den bisher durchgeführten Studien in Deutschland die Interventionen nicht gegen Kontrollgruppen getestet wurden, wollen wir mit dieser Studie den Effekt pharmazeutischer Interventionen in der klinischen Geriatrie in Deutschland näher untersuchen. Diese Frage wird in Kapitel 4 behandelt.
- Welche Medikamente in Deutschland haben anticholinerge Wirkungen? Wie können diese im klinischen Alltag identifiziert und beurteilt werden? Diese Fragen werden in Kapitel 5 behandelt



### 3 Systematischer Literaturnachweis zu pharmazeutischen Interventionen bei geriatrischen Patienten im Krankenhaus

#### 3.1 Einführung und Zielsetzung

Das Ziel dieses einführenden systematischen Literaturnachweises war es, die aktuelle Studienlage zu Effekten von pharmazeutischen Interventionen auf geriatrische Patienten ( $\geq 65$  Jahre) im Krankenhaus in Europa bezüglich patienten- und medikationsspezifischer Endpunkte und Kosten im Gesundheitssystem zu identifizieren und präsentieren, um darauf aufbauend eine geeignete Intervention für die Dissertation zu ermitteln.

#### 3.2 Methoden

Im Rahmen dieses Teilprojektes wurde nach Studien gesucht, welche pharmazeutische Interventionen bei geriatrischen Patienten im Krankenhaus in Europa mit Kontrollgruppe untersuchten. Neben strategischer Suche in verschiedenen Datenbanken wurden auch ausgewählte Zeitschriften manuell durchsucht. Die Suchstrategie nach den PICOS Kriterien ist in Tabelle 3.1 dargestellt. PICOS steht hierbei für *Population* (= untersuchte Bevölkerung), *Interventions* (= untersuchte Intervention(sart)), *Comparisons* (= welche Kontrollgruppe oder -behandlung), *Outcomes* (= welche Endpunkte) und *Study design* (= welche Studiendesigns).

**Tabelle 3.1: PICOS Kriterien.** Tabelle bereits auf Englisch ähnlich veröffentlicht in [77].

<b>P</b>	Population	Bevölkerung	Geriatrische Patienten
<b>I</b>	Intervention	Intervention	Alle Interventionen durch Apotheker in Akutkrankenhäusern
<b>C</b>	Comparison	Kontrolle	Kontrollgruppen mit Standardbehandlung
<b>O</b>	Outcome	Endpunkte	Alle patientenbezogenen Endpunkte (therapeutische Endpunkte, Lebensqualität, Krankenhauswiedereinweisungen, Mortalität), sowie Endpunkte bezüglich der Medikation (Arzneimitteltherapiesicherheit, Verordnungsqualität, Compliance) und Kosten
<b>S</b>	Study design	Studiendesign	Jedes Studiendesign, das eine Kontrollgruppe zusätzlich zur Interventionsgruppe untersucht

Auf geographische Suchwörter oder Länder wurde verzichtet, um keine relevanten Studien zu übersehen. Die Literatursuche wurde im April 2016 durchgeführt. Die Suche wurde auf 01.01.2001

bis 21.04.2016 und die Sprachen Deutsch und Englisch eingegrenzt. Es wurden die Literaturdatenbanken PubMed®, Embase®, CENTRAL (*Cochrane Central Register of Controlled Trials*) und AgeInfo durchsucht. Die Literaturdatenbank PubMed® (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>) listet internationale Literatur zu Biomedizin und Lebenswissenschaften und wird vom *National Center for Biotechnology Information* (NCBI) der Vereinigten Staaten von Amerika gepflegt. Die Literaturdatenbank Embase® (<https://www.embase.com>) deckt hauptsächlich biomedizinische Literatur ab und wird von Elsevier gepflegt. CENTRAL (<https://www.cochranelibrary.com/central>) ist eine Datenbank von randomisierten und quasi-randomisierten kontrollierten Studien, welche von dem Cochrane Forschungsnetzwerk gepflegt wird. Sie basiert vor allem auf Einträgen in PubMed® und Embase®, es werden jedoch auch weitere veröffentlichte und unveröffentlichte Studien aufgeführt. AgeInfo (<http://ageinfo.cpa.org.uk>) ist eine bibliographische Datenbank über Alter und Altern, die vom britischen *Centre for Policy on Ageing* herausgegeben wird und Datensätze zu Büchern, Arbeitspapieren und Zeitschriftenartikeln umfasst. Die genauen Suchbegriffe in den einzelnen Datenbanken sind in Anhang 1 aufgeführt.

### 3.2.1 Manuelle Recherche

Zusätzlich wurde die gms (*German Medical Science*) Datenbank durchsucht, welche Konferenzabstracts von wissenschaftlichen Kongressen in Deutschland listet. Autoren von relevanten Abstracts wurden kontaktiert, um herauszufinden, ob die entsprechende Studie auch außerhalb der entsprechenden Konferenz publiziert wurde. Außerdem wurden die Onlinearchive der folgenden Zeitschriften per Hand nach relevanten Artikeln durchsucht: „*European Journal of Hospital Pharmacy*“, „*Krankenhauspharmazie*“, „*Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*“ und „*Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie*“. Schließlich wurden die Bibliografien der eingeschlossenen Veröffentlichungen nach weiteren relevanten Studien durchsucht.

### 3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Die Ein- und Ausschlusskriterien der Studien orientierten sich an der Studienfrage und den in Tabelle 3.1 genannten PICOS Kriterien.

#### 3.2.2.1 Patienten

Es gibt keine einheitliche Definition für den Begriff „Geriatrischer Patient“. Je nach Definition beginnt die Altersgrenze z. B. bei 65 [78] oder auch bei 80 Jahren [2]. Für diesen Literaturnachweis wurde der Begriff „Geriatrischer Patient“ als ein Alter von 65 Jahren und älter festgelegt. Es wurden keine Eingrenzungen bezüglich der verwendeten Arzneimittel oder der Erkrankungen der Patienten getroffen. Es wurden nur Patienten in Akutkrankenhäusern in Europa eingeschlossen.

Studien, die ambulante Patienten oder Patienten in Alten- und Pflegeheimen untersuchten, wurden ausgeschlossen.

#### 3.2.2.2 Interventionen

Pharmazeutische Interventionen waren alle patientenspezifischen Interventionen, die durch Krankenhausapotheker mit einem oder mehreren der folgenden Ziele durchgeführt wurden:

- Verbesserung des therapeutischen Ergebnisses, der Lebensqualität der Patienten oder der Compliance
- Erhöhung der Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS), z. B. passendere Medikation oder weniger Medikationsfehler
- Verringerung der Krankenhauswiedereinweisungen, Mortalität oder Kosten

Ausgeschlossen wurden alle Interventionen bezüglich Rauchstopp, Alkoholabhängigkeit oder Gewichtsabnahme.

#### 3.2.2.3 Endpunkte

Studien mit den folgenden Endpunkten wurden eingeschlossen:

- Verbesserung des therapeutischen Ergebnisses
- Verbesserung der Lebensqualität der Patienten
- Erhöhung der AMTS
- Verbesserung der Compliance
- Verringerung der Krankenhauswiedereinweisungen
- Senkung der Mortalität
- Senkung der Kosten (Arzneimittelkosten und/oder Gesamtbehandlungskosten)
- Senkung der Anzahl der Arzneimittel pro Patient.

#### 3.2.2.4 Studien

Es wurden nur Studien eingeschlossen, welche die Intervention gegen eine Kontrollgruppe testeten. Dies waren beispielsweise randomisierte kontrollierte Studien, Interventionsstudien, Kohortenstudien und Vorher-Nachher-Studien. Dementsprechend wurden Reviews, Editorials, Fallberichte, Konferenzveröffentlichungen und Briefe an den Herausgeber ausgeschlossen. Es wurden nur Volltexte auf Deutsch oder Englisch eingeschlossen.

#### 3.2.3 Studienauswahl

Die Studienauswahl folgte dem PRISMA-Statement (*Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis*), das Empfehlungen für systematische Literaturübersichten gibt [79].

Nach dem Löschen von Duplikaten wurden die Titel der Veröffentlichungen durch zwei klinische Apotheker gescreent. Die Abstracts der eingeschlossenen Titel wurden durch eine klinische Apothekerin gelesen und nach Ein- und Ausschlusskriterien gescreent. Die Volltexte der eingeschlossenen Abstracts wurden durch eine klinische Apothekerin mit einem selbstentwickelten Formular zur Datenextraktion analysiert (siehe Anhang 2). Es wurde über verschiedene Wege versucht, Zugang zu den Volltexten der eingeschlossenen Abstracts zu bekommen. So wurde die Verfügbarkeit über zwei verschiedene Universitätsbibliotheken geprüft und der Volltext über die Plattform [www.researchgate.net](http://www.researchgate.net) bei den Autoren angefragt. Falls anderweitig kein Zugang zu den Volltexten möglich war, wurden die Autoren mindestens zweimal kontaktiert.

### 3.2.4 Datenerhebung

Mit Hilfe des Datenextraktionsformulars wurden folgende Informationen zu den einzelnen Volltexten erfasst:

- Allgemeine Angaben: Titel, Autoren, Sprache, Zeitschrift, Jahr
- Studienangaben: Studientyp, Dauer der Studie, Ort inkl. Land
- Patienten: Anzahl Patienten und Kontrollgruppe, genauere Angaben zu Patienten
- Pharmazeutische Intervention: Art der Intervention
- Analytierte Ergebnisse: therapeutisches Ergebnis, Lebensqualität, AMTS, Adhärenz, Krankenhauswiedereinweisung, Mortalität, Arzneimittel- und/oder Gesamtbehandlungskosten, Anzahl der Arzneimittel pro Patient
- Einteilung in: eingeschlossen/ausgeschlossen/weitere Angaben benötigt

Wenn relevante Details in der Veröffentlichung selbst unklar blieben, wurden die Autoren zur Klärung kontaktiert. Bei mehreren Volltexten diskutierte die screenende Apothekerin mit einer weiteren Apothekerin die Entscheidung, ob die Studie eingeschlossen wurde oder nicht. Da die Definitionen der untersuchten Interventionen und Endpunkte sehr breit waren, wurde keine Metaanalyse, sondern eine beschreibende Zusammenfassung der eingeschlossenen Studien durchgeführt.

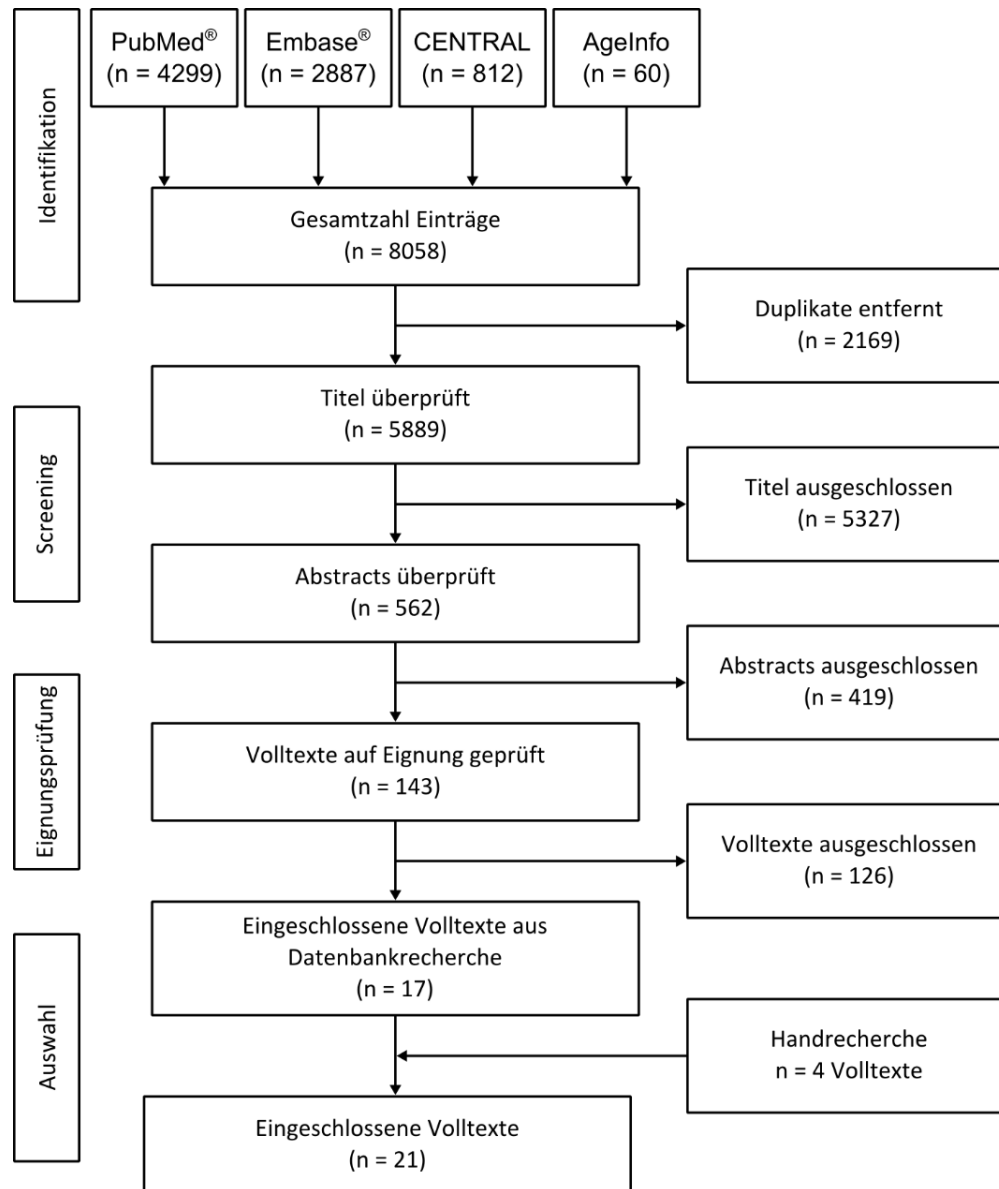
### 3.2.5 Qualitätsbewertung

Die eingeschlossenen Studien wurden auch qualitativ analysiert und beurteilt. Hierzu wurde das qualitative Bewertungsinstrument für quantitative Studien des *Effective Public Health Practice Project* (EPHPP) verwendet [80]. Dieses Bewertungsinstrument ist besonders für systematische Literaturübersichten geeignet, die verschiedene Studiendesigns einschließen [81].



### 3.3 Ergebnisse

Insgesamt wurden bei der Datenbankrecherche 8058 Zitate gefunden, von denen nach dem Löschen der Duplikate noch 5889 Titel übrigblieben. Abbildung 3.1 stellt den Screeningprozess und die Auswahl der relevanten Veröffentlichungen dar.



**Abbildung 3.1: PRISMA-Flussdiagramm [79] zur Literaturrecherche und Studienauswahl.**  
Abbildung auf Englisch bereits veröffentlicht in [77].

Die häufigsten Gründe für den Ausschluss beim Screening der Titel waren hierbei:

- Studie nicht im Krankenhaus durchgeführt (ambulant oder Pflegeheim)
- Falsche Sprache (nicht Deutsch oder Englisch)

- Keine geriatrischen Patienten oder keine Beschränkung auf geriatrische Patienten, sondern auch Patienten, welche jünger als 65 Jahre waren
- Veröffentlichung nicht relevant zur Forschungsfrage
- Retrospektive, rein beobachtende Studie
- Studie ohne Kontrollgruppe
- Kein Apotheker in der Studie beteiligt

Nach Einschluss der Titel wurden 562 zugehörige Abstracts gescreent und ebenso mit Hilfe der Ausschlusskriterien sortiert. Daraufhin wurden 143 Volltexte anhand des selbst entwickelten Formulars gescreent. Volltexte wurden aus den folgenden Gründen ausgeschlossen:

- Keine geriatrischen Patienten oder keine Beschränkung auf geriatrische Patienten, sondern auch Patienten, welche jünger als 65 Jahre waren (n = 77)
- Kein Volltext erhältlich (n = 15)
- Kein Apotheker in der Studie beteiligt (n = 13)
- Studiendesign ohne Kontrollgruppe (n = 12)
- Studie nicht im Krankenhaus durchgeführt (n = 9) (davon n = 2 im Pflegeheim, n = 6 im ambulanten Setting und eine weitere Studie, bei der unklar war, wo sie durchgeführt wurde)

Schließlich wurden 17 Volltexte eingeschlossen und außerdem vier Veröffentlichungen durch die manuelle Recherche identifiziert, sodass insgesamt 21 Volltexte in die Analyse eingeschlossen wurden. Einige Veröffentlichungen bezogen sich jeweils auf dieselbe Studie, sodass insgesamt 18 Studien eingeschlossen wurden.

### 3.3.1 Eigenschaften der eingeschlossenen Studien

Die eingeschlossenen Studien fanden in sieben europäischen Ländern statt. Die meisten Studien wurden in Schweden (n = 6) [82-88] durchgeführt, gefolgt von Belgien (n = 3) [89-91], England (n = 3) [92-94], Irland (n = 2) [95-98], Spanien (n = 2) [99, 100], Dänemark (n = 1) [101] und den Niederlanden (n = 1) [102]. Die meisten Studien wurden auf Stationen der Inneren Medizin oder der Allgemeinmedizin durchgeführt (n = 11) [82-88, 95-99, 101, 102], manche jedoch auch auf geriatrischen Stationen (n = 7) [89-94, 100]. Die Studiendesigns variierten stark. Sechs Studien waren randomisierte, kontrollierte Studien [84, 85, 89, 93, 97-99, 101], davon eine cluster-randomisierte, kontrollierte Studie [97, 98]. Außerdem wurden Studien mit historischer Kontrollgruppe (n = 5) [82, 86, 88, 100, 102], kontrollierte Vorher-Nachher-Studien (n = 3) [83, 87, 95, 96], und jeweils zwei prospektive Kohortenstudien [92, 94] und unkontrollierte Vorher-Nachher-

Studien [90, 91] eingeschlossen. Die Anzahl von Patienten, die in den Studien eingeschlossen wurden, variierte von 53 bis 1543 Patienten mit einem Median von 203 Patienten und einem Mittelwert von 354 Patienten. Die Studiencharakteristika sind in Tabelle 3.2 genauer dargestellt.

### 3.3.2 Patienten

Alle eingeschlossenen Studien untersuchten Interventionen an Patienten, die 65 Jahre und älter waren, manche Studien hatten jedoch ein höheres Einschlussalter mit  $\geq 70$  Jahren ( $n = 2$ ) [89, 101],  $\geq 75$  Jahren ( $n = 1$ ) [93] und  $\geq 80$  Jahren ( $n = 3$ ) [84, 85, 92]. Des Weiteren hatten manche Studien zusätzliche Einschlusskriterien zum Alter, wie die minimale Anzahl an eingenommenen Arzneimitteln [87, 88, 90, 91, 93-96, 101, 102], die Zeit auf der Studienstation [88, 89, 97, 98, 101], die Lebensumstände außerhalb der Studie (z. B. ob der Patient daheim oder im Pflegeheim lebt) [82, 86, 99], die Aufnahme über die Notaufnahme [97, 98, 102] oder die Sprachkenntnisse der Patienten [93, 94]. Zusätzliche Ausschlusskriterien für Patienten in einzelnen Studien waren eine terminale Erkrankung [82, 83, 89, 97, 98], der bereits erfolgte Einschluss des Patienten bei vorherigem Krankenhausaufenthalt [88, 89, 95-98] oder eine geringe Lebenserwartung [89, 101]. Eine Studie schloss nur Patienten mit einer definierten bisherigen Krankengeschichte bzw. aktuellen Diagnose ein [99] und eine weitere Studie schloss nur Patienten ein, welche bestimmte Antibiotika verordnet bekamen [100]. Die Patientencharakteristika in den einzelnen Studien sind in Tabelle 3.3 genauer dargestellt.

**Tabelle 3.2: Studieneigenschaften. Studien sortiert nach der Hauptkomponente der pharmazeutischen Intervention.**

Tabelle auf Englisch bereits veröffentlicht in [77]. NB: Diese Tabelle geht über 2 Seiten.

x = Endpunkt untersucht, - = Endpunkt nicht untersucht/keine Nachverfolgung, ABP = arzneimittelbezogene Probleme, AMTS = Arzneimitteltherapiesicherheit, CBA = kontrollierte Vorher-Nachher-Studie, C-RCT = Cluster-randomisierte, kontrollierte Studie, HCS = Studie mit historischer Kontrollgruppe, PK = prospektive Kohortenstudie, RCT = randomisierte, kontrollierte Studie, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung, UBA = unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie

Jahr und Autor	Land	Studiendesign	Gesamtzahl Patienten	Fachbereich der Klinik/ Station	Nachverfolgungs- zeitraum nach Entlassung	Lebensqualität	Verordnungsqualität	Medikationsfehler	AMTS - andere	Compliance	Krankenhauswieder- einweisungen	Mortalität	Kosten
<b>Pharmazeutische Betreuung von Aufnahme bis Entlassung</b>													
Spinewine <i>et al.</i> , 2007 [89]	Belgien	RCT	203	Geriatrie	1,3,12 Monate	-	x	-	-	-	x	x	-
Bergkvist <i>et al.</i> , 2009 [82]	Schweden	HCS	115	Internistisch bzw. Allgemeinmedizin	-	-	-	x	-	-	-	-	-
Bergkvist <i>et al.</i> , 2009 [83]	Schweden	CBA	53	Internistisch bzw. Allgemeinmedizin	2 Wochen	-	x	-	-	-	-	-	-
Gillespie <i>et al.</i> , 2009 [84] + Gillespie <i>et al.</i> 2013 [85]	Schweden	RCT	400	Internistisch bzw. Allgemeinmedizin	12 Monate	-	x	-	-	-	x	x	x
Hellstrom <i>et al.</i> , 2011 [87]	Schweden	CBA	210	Internistisch bzw. Allgemeinmedizin	3 Monate	-	x	-	-	-	x	-	-
Midlöv <i>et al.</i> , 2012 [86]	Schweden	HCS	123	Internistisch bzw. Allgemeinmedizin	-	-	-	x	-	-	-	-	-
<b>Intensivierte Betreuung durch Stationsapotheker</b>													
Grimes <i>et al.</i> , 2014 [95] + Tallon <i>et al.</i> , 2016 [96]	Irland	CBA	108	Internistisch bzw. Allgemeinmedizin	-	-	x	-	-	-	-	-	-
Blagburn <i>et al.</i> , 2016 [92]	England	PK	908	Geriatrie	30 Tage	-	-	-	-	-	x	-	-

Jahr und Autor	Land	Studiendesign	Gesamtzahl Patienten	Fachbereich der Klinik/ Station	Nachverfolungs- zeitraum nach Entlassung	Lebensqualität	Verordnungsqualität	Medikationsfehler	AMTS - andere	Compliance	Krankenhauswieder- einweisungen	Mortalität	Kosten
<b>Software-basierte Intervention</b>													
Gallagher <i>et al.</i> 2016 [97] + O'Sullivan <i>et al.</i> , 2016 [98]	Irland	C-RCT	737	Internistisch bzw. Allgemeinmedizin (durch spezialisierten Geriatrie-Service betreute Patienten ausgeschlossen)	-	-	-	-	x (UAW)	-	-	x	x
<b>Interprofessionelle Kurvenvisite</b>													
Lisby <i>et al.</i> , 2010 [101]	Dänemark	RCT	99	Internistisch bzw. Allgemeinmedizin	3 Monate	x	-	-	-	-	x	x	-
Bondesson <i>et al.</i> , 2013 [88]	Schweden	HCS	201	Internistisch bzw. Allgemeinmedizin	-	-	-	-	x (ABP)	-	-	-	-
<b>Pharmazeutische Arzneimittelanamnese bei Aufnahme</b>													
Cornu <i>et al.</i> , 2012 [90]	Belgien	UBA	398	Geriatrie	-	-	-	x	-	-	-	-	-
Van den Bemt <i>et al.</i> , 2013 [102]	Niederlande	HCS	1543	Internistisch bzw. Allgemeinmedizin	-	-	-	x	-	-	-	-	-
Steurbaut <i>et al.</i> , 2010 [91]	Belgien	UBA	394	Geriatrie	-	-	-	x	-	-	-	-	-
<b>Entlassmanagement</b>													
Lopez Cabezas <i>et al.</i> , 2006 [99]	Spanien	RCT	134	Internistisch bzw. Allgemeinmedizin	2, 6, 12 Monate	x	-	-	-	x	x	x	x
Nazareth <i>et al.</i> , 2001 [93]	England	RCT	362	Geriatrie	3, 6 Monate	x	-	-	-	x	x	x	-
Al-Rashed <i>et al.</i> , 2002 [94]	England	PK	83	Geriatrie	2 - 3 Wochen, 3 Monate	-	-	-	-	x	x	-	-
<b>Intervention bezüglich der Oralisierung von Antibiotika</b>													
Del Pozo-Ruiz <i>et al.</i> , 2016 [100]	Spanien	HCS	111	Geriatrie	30 Tage	-	-	-	x	-	x	-	x

**Tabelle 3.3: Patienteneigenschaften. Studien sortiert nach der Hauptkomponente der pharmazeutischen Intervention.**

Tabelle auf Englisch bereits veröffentlicht in [77]. NB: Diese Tabelle geht über 2 Seiten.

Autor, Jahr, Land	Anzahl Patienten Intervention	Anzahl Patienten Kontrolle	Gesamtzahl Patienten	Patienteneigenschaften gemäß der Originalveröffentlichung
<b>Pharmazeutische Betreuung von Aufnahme bis Entlassung</b>				
Spinewine <i>et al.</i> , 2007, Belgien [89]	100	103	203	≥ 70 Jahre alt, aufgenommen auf der GEM Station (GEM = geriatrische Evaluation und Management), ausgeschlossen: unheilbare Krankheit, Lebenserwartung < 3 Monate, erwartete Aufenthaltsdauer < 48 h, Apotheker konnte innerhalb von drei Tagen nach Aufnahme wegen Zeitmangel keine Basisanamnese durchführen, Patient wurde von anderer Akutstation zu verlegt, wo er bereits von Geriatern behandelt wurde, Einschluss bei vorherigem Aufenthalt
Bergkvist <i>et al.</i> , 2009, Schweden [82]	52	63	115	≥ 65 Jahre alt, in der medizinischen Klinik aufgenommen, ausgeschlossen: Endstation der Krankheit
Bergkvist <i>et al.</i> , 2009, Schweden [83]	25	28	53	≥ 65 Jahre alt, in der medizinischen Klinik aufgenommen, ausgeschlossen: Endstation der Krankheit
Gillespie <i>et al.</i> , 2009 [84] + Gillespie <i>et al.</i> 2013, Schweden [85]	199	201	400	> 80 Jahre alt
Hellstrom <i>et al.</i> , 2011, Schweden [87]	109	101	210	≥ 65 Jahre alt, ≥ 1 Dauermedikament
Midlöv <i>et al.</i> , 2012, Schweden [86]			123	≥ 65 Jahre alt, Lebensumstände: im Pflegeheim oder zu Hause mit Pflege durch einen Pflegedienst in der Stadt Landskrona, Behandlung: in einem der drei Abteilungen für Innere Medizin des Landskrona Krankenhaus
<b>Intensivierte Betreuung durch Stationsapotheker</b>				
Grimes <i>et al.</i> , 2014 [95] + Tallon <i>et al.</i> , 2016, Irland [96]	48	60	108	erwachsene medizinische Patienten, für diesen Endpunkt: ≥65 Jahre, ≥ 3 Dauermedikamente, wurde während der Studienphase von einem der Studienteams lebend ins Krankenhaus aufgenommen und daraus entlassen, ausgeschlossen: Wiederaufnahme während Studienphase, aufgenommenes Krankenhauspersonal
Blagburn <i>et al.</i> , 2016, England [92]	418	490	908	> 80 Jahre alt, auf Interventions- oder Kontrollstation
<b>Software-basierte Intervention</b>				
Gallagher <i>et al.</i> 2016 [97] + O'Sullivan <i>et al.</i> , 2016, Irland [98]	361	376	737	≥ 65 Jahre alt, Aufnahme durch die Notaufnahme unter der Behandlung der Inneren Medizin oder Chirurgie, ausgeschlossen: aufgenommen auf psychiatrischen Stationen, Intensivstation, spezialisierte geriatrische Station, onkologische Station (oder geriatrische oder onkologische Behandlungsleistungen in den vorangegangenen zwölf Monaten), unheilbar krank, erwartete Aufenthaltsdauer < 48 h, bereits in Studie aufgenommen, elektive Aufnahme

Autor, Jahr, Land	Anzahl Patienten Intervention	Anzahl Patienten Kontrolle	Gesamtzahl Patienten	Patienteneigenschaften gemäß der Originalveröffentlichung
<b>Interprofessionelle Kurvenvisite</b>				
Lisby <i>et al.</i> , 2010, Dänemark [101]	50	49	99	≥ 70 Jahre alt, ≥ 1 Medikament täglich, erwarteter Aufenthalt > 24 Stunden, ausgeschlossen: suizidal, sterbend, Patienten, die keine schriftliche Einwilligung geben konnten
Bondesson <i>et al.</i> , 2013, Schweden [88]	96	105	201	≥ 65 Jahre alt, > 3 Dauermedikamente, Aufenthalt auf Station ≥ 5 Wochentage, ausgeschlossen: bereits in der Studie eingeschlossen
<b>Pharmazeutische Arzneimittelanamnese bei Aufnahme</b>				
Cornu <i>et al.</i> , 2012, Belgien [90]	199	199	398	≥ 65 Jahre alt, ≥ 1 verordnetes Medikament, geriatrische Station, ausgeschlossen: palliative Therapie, Tod, kein Interview möglich, Verlegung auf andere Station/Klinik
Van den Bemt <i>et al.</i> , 2013, Niederlande [102]	1107	436	1543	≥ 65 Jahre alt, Aufnahme über Notaufnahme, ausgeschlossen: keine Medikation
Steurbaut <i>et al.</i> , 2010, Belgien [91]	197	197	394	≥ 65 Jahre alt, ≥ 1 verordnetes Medikament, mündliche Einwilligung
<b>Entlassmanagement</b>				
Lopez Cabezas <i>et al.</i> , 2006, Spanien [99]	70	64	134	Keine Alterseinschränkung in Protokoll (nach Anfrage beim Autor: nur Patienten ≥ 65 Jahre alt eingeschlossen), eingeschlossen wegen Herzinsuffizienz, Diagnose Herzinsuffizienz gemäß Framingham Kriterien, ausgeschlossen: Pflegeheimbewohner, außerhalb des Einzugsgebiets des Krankenhaus lebend, im Altersheim lebend, Überweisung an einen anderen Gesundheitsdienstleister, Demenz jeglichen Typs, schwere psychiatrische Krankheit, Weigerung an der Studie teilzunehmen
Nazareth <i>et al.</i> , 2001, England [93]	181	181	362	≥ 75 Jahre alt, ≥ 4 Medikamente bei Entlassung von einem von drei Akutkrankenhäusern oder einer Langzeitklinik in London, in das Einzugsgebiet der jeweiligen Klinik entlassen, ausgeschlossen: nicht Englisch sprechend, zu krank
Al-Rashed <i>et al.</i> , 2002, England [94]	43	40	83	≥ 65 Jahre alt, ≥ 4 Dauermedikamente, im Testverfahren zur Quantifizierung der kognitiven Fähigkeiten mind. 7 von 10 Punkte, Muttersprache = Englisch, Routinebeurteilung durch klinischen Apotheker: Patient könnte bei Entlassung Probleme mit seinen Medikamenten haben
<b>Intervention bezüglich der Oralisierung von Antibiotika</b>				
Del Pozo-Ruiz <i>et al.</i> , 2016, Spanien [100]	59	52	111	≥ 65 Jahre alt, intravenöses Ciprofloxacin/Levofloxacin verordnet, gute orale Toleranz, Abfall der Körpertemperatur, hämodynamisch stabil, ausgeschlossen: Behandlung mit Almagat, Sucralfat, Calcium, Eisen, Patienten mit Übelkeit, Erbrechen, schweren Durchfällen, naso-gastraler Sonde, veränderte Darmmotilität, Sepsis, Endokarditis, Meningitis, endovaskuläre Protheseninfektionen

### 3.3.3 Interventionen

Alle Interventionen wurden durch Apotheker durchgeführt. Im Folgenden werden die Studien anhand des Hauptaspektes ihrer Intervention sowie den untersuchten Endpunkten dargestellt. Diese sind außerdem in Tabelle 3.2 zusammengefasst und in Anhang 3 ausführlicher dargestellt. Der Großteil der Interventionen war komplex und vielschichtig. Anhand des Hauptaspektes konnten sieben Interventionsarten identifiziert werden:

- Pharmazeutische Betreuung von Aufnahme bis Entlassung
- Intensivierte Betreuung durch Stationsapotheker
- Software-basierte Intervention
- Interprofessionelle Kurvenvisite
- Pharmazeutische Arzneimittelanamnese bei Aufnahme
- Entlassmanagement
- Intervention bezüglich der Oralisierung von Antibiotika

#### 3.3.3.1 Pharmazeutische Betreuung von Aufnahme bis Entlassung

Pharmazeutische Betreuung von Aufnahme bis Entlassung wurde von sechs Studien untersucht [82-87, 89]. Diese Interventionsart umfasst in allen Studien eine Medikationsanamnese und -analyse bei Aufnahme und stationäres Medikationsmanagement während des Krankenhausaufenthaltes sowie die Diskussion von identifizierten arzneimittelbezogenen Problemen (ABP) und Möglichkeiten vor Optimierung der Medikation mit dem verantwortlichen Arzt und Patientenschulungen. Teilweise gehörte zu der Intervention auch die Kontrolle des Entlassbriefs auf Vollständigkeit und die Kontrolle der darin genannten Medikation auf Korrektheit [82, 83, 86, 87] oder eine mündliche oder schriftliche Information über die Entlassmedikation an den Patienten und/oder den Hausarzt [84, 85, 89]. In einer Studie folgte außerdem ein Nachsorgeanruf beim Patienten zwei Monate nach Entlassung [84, 85].

#### Endpunkt Verordnungsqualität

Vier der sechs Studien maßen die Verordnungsqualität mit Hilfe des *Medication Appropriateness Index* (MAI) und in allen konnte eine Verbesserung des MAI gezeigt werden [34, 83, 85, 87, 89], sowohl beim MAI Gesamtscore [83, 85, 87, 89], als auch teilweise beim Anteil an Medikamenten mit einer inadäquaten MAI Beurteilung [83, 87]. Der MAI Score verringerte sich in allen Studien während des Krankenhausaufenthaltes bei Vergleich der Werte von Aufnahme und Entlassung in der Interventionsgruppe, wobei eine signifikante Reduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe in zwei Studien gezeigt werden konnte [85, 89]. In der Studie von Gillespie *et al.* verbesserte sich der



MAI in der Interventionsgruppe durchschnittlich um 3,5 Punkte, während der MAI der Kontrollgruppe sich um 1,5 Punkte verschlechterte von Aufnahme bis Entlassung ( $p < 0,001$ ) [85]. Spinewine *et al.* konnte eine 9-fach bessere Chance auf Verbesserung des MAI Scores in der Interventionsgruppe zeigen (Odds Ratio 9.1, 95 % KI 4.2–21.6) [89]. Zwei weitere Studien zeigten eine nicht-signifikante Reduktion im Vergleich zur Kontrollgruppe [83, 87], davon konnte jedoch eine Studie eine signifikante Reduktion des Anteils an Medikamenten mit inadäquater MAI Bewertung zeigen (51 % Reduktion in der Interventions- vs. 39 % in der Kontrollgruppe ( $p = 0,0446$ ) [87].

Jeweils eine Studie maß die Versorgungsqualität außerdem mittels der Beers Kriterien [103], der ACOVE-Kriterien (*Assessing Care of Vulnerable Elders*) [104] und der STOPP/START-Kriterien (STOPP = *Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate prescriptions*, START = *Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*) [31]. In der Studie von Spinewine *et al.* reduzierte sich die medikamentöse Unterversorgung nach den ACOVE-Kriterien signifikant [89]. Interventionspatienten hatten eine 6-fach höhere Chance eine Verbesserung im Bereich Unterversorgung zu haben als Kontrollpatienten (Odds Ratio 6.1, 95 % KI 2.2–17.0) [89]. Gleichzeitig zeigten sich keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Beers Kriterien zwischen den Gruppen, was möglicherweise daran liegt, dass sich der Anteil an Beers Medikamenten in beiden Gruppen von Aufnahme zu Entlassung signifikant verringerte [89]. Die Studie, welche die Medikation bezüglich STOPP/START-Kriterien untersuchte, konnte hier eine signifikante Verbesserung zeigen [85].

#### Endpunkt Medikationsfehler

Zwei Studien der gleichen Forschergruppe untersuchten außerdem Medikationsfehler bei Entlassung [82, 86]. Die pharmazeutische Betreuung in dieser Gruppe verringerte Medikationsfehler bei Entlassung um 45 % [82]. Jedoch hatten die Patienten, die das ApoDos-System nutzten, immer noch ein hohes Risiko für Medikationsfehler. Das ApoDos-System ist ein schwedisches System, um Medikamente zu stellen. Die Fehler entstanden laut den Forschern vermutlich beim Transfer der Medikation in das ApoDos System. Deshalb wurde die zweite Studie durchgeführt, bei der die Klinikärzte die Medikationsänderungen direkt in ApoDos eintrugen. Hierbei konnte auch eine signifikante Verringerung der Medikationsfehler für die ApoDos Nutzer gezeigt werden, da sich die Medikationsfehler bei Entlassung von 10,6 % auf 4,1 % reduzierten ( $p = 0,037$ ) [86].

#### Endpunkt Krankenhauswiedereinweisungen

Drei der Studien untersuchten ferner Krankenhauswiedereinweisungen [84, 87, 89]. Zwei der Studien konnten zu verschiedenen Nachverfolgungszeiten nach einem, drei und zwölf Monaten

[89] oder nur zwölf Monaten [84] keinen Effekt auf Krankenhauswiedereinweisungen zeigen. Die dritte Studie konnte eine mögliche Assoziation der Intervention mit arzneimittelassoziierten Krankenhauswiedereinweisungen zeigen [87]. Gillespie *et al.* untersuchten die Krankenhauseinweisungen noch genauer und zeigten eine Korrelation zwischen dem MAI Score sowie STOPP-Kriterien und arzneimittelassoziierten Krankenhauswiedereinweisungen [85]. Während sich die Krankenhauswiedereinweisungen nicht verringerten, reduzierten sich die Besuche der Notaufnahme und die Gesamtbesuche im Krankenhaus (Notaufnahme und Station summiert) [84].

#### Endpunkt Mortalität

Lediglich zwei Studien nannten den Endpunkt Mortalität. Nur eine Studie konnte eine signifikante Mortalitätsreduktion zwölf Monate nach Entlassung, jedoch nicht zwei oder sechs Monate nach Entlassung zeigen [99]. Eine andere Studie zeigte auch zwölf Monate nach Entlassung keinen Effekt auf die Mortalität [89].

#### Endpunkt Kosten

Schließlich stellte eine Studie die Interventionskosten den Kosten von Krankenhauswiederaufnahmen und Notaufnahmebesuchen in den zwölf Monaten nach Entlassung gegenüber. Sie konnte dabei Einsparungen von 230 US-Dollar pro Patient zeigen [84].

#### 3.3.3.2 Intensivierte Betreuung durch Stationsapotheker

Zwei Studien untersuchten PACT (*Pharmaceutical Care in Tallaght Hospital*), eine Intervention, bei der der Apotheker dem medizinischen Team und nicht der Station zugeordnet ist, was mit einer intensivierten Betreuung durch den Interventionsapotheker einhergeht [92, 95, 96]. Bei PACT ist der Apotheker Hauptverantwortlicher für die Arzneimittelanamnese bei Aufnahme und stimmt außerdem bei Entlassung die Medikamente mit dem ambulanten Betreuungsteam ab, was nicht Teil der Standardbehandlung ist. Zusätzlich hatte der Interventionsapotheker mehr Rechte (mitunterzeichnet durch den Arzt) selbst größere Änderungen an der Medikationskurve anstatt nur kleinere Änderungen oder Ergänzungen zu machen [95, 96]. Die Hauptkomponenten der Intervention waren die Arzneimittelanamnese bei Aufnahme, die Kommunikation von Medikationsänderungen an den Hausarzt und den betreuenden, ambulanten Apotheker, sowie die Schulung der Patienten. Außerdem evaluierte der Interventionsapotheker, welche Unterstützung der Patient bezüglich seiner Medikation benötigte und setzte ein patientenindividuelles Unterstützungspaket um. Nach Entlassung wurde der Patient an die ambulante Apotheke überwiesen. Wenn eine Betreuung durch eine ambulante Apotheke nicht möglich war, übernahm das Krankenhaus auch die Nachbetreuung [92].

#### Endpunkt Verordnungsqualität

Die PACT Intervention zeigte eine signifikante Reduktion des MAI Scores (Erhöhung von Median 3 auf 6 in Kontrollgruppe und Erniedrigung von 4 auf 2 in Interventionsgruppe,  $p < 0,001$ ) und eine signifikante Verringerung des Anteils von Medikamenten mit inadäquater MAI Bewertung bei Entlassung (Kontrolle 30,5 %, Intervention 15 %,  $p < 0,001$ ) [95, 96].

#### Endpunkt Krankenhauswiedereinweisungen

Außerdem zeigte eine Studie eine mögliche Assoziation der Intervention mit reduzierten Krankenhauswiedereinweisungen [92]. Die Chancen für eine Wiedereinweisung waren auf der Kontrollstation zwar höher als auf der Interventionsstation, jedoch unterschieden sich die Chancen für Wiedereinweisung auf den beiden Stationen schon vor der Studie [92].

#### 3.3.3.3 Software-basierte Intervention

Eine Studie untersuchte eine Software-basierte Intervention. Hierbei half ein computerbasiertes Entscheidungshilfesystem kombiniert mit einem strukturierten Medikationsreview dem Apotheker bei der Identifikation von ABP, der Beurteilung von Empfehlungen bezüglich ihrer Relevanz und der Erstellung eines pharmazeutischen Betreuungsplans [97, 98].

#### Endpunkt AMTS

Diese Intervention reduzierte den Anteil der Patienten, die eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) erlitten, signifikant (von 20,7 % auf 13,9 %) [98]. Die *number-needed-to-treat* (NNT), um eine UAW während des Krankenhausaufenthaltes zu verhindern, lag für diese Intervention damit bei 14 [98].

#### Endpunkt Mortalität

Die Studie untersuchte außerdem den Effekt der Software-basierten Intervention auf die Mortalität während des Krankenhausaufenthaltes [98]. Trotz des Effektes der UAW Reduktion zeigte die Intervention keine signifikanten Effekte auf die Mortalität [98].

#### Endpunkt Kosten

Die Software-basierte Intervention war günstiger und effektiver als die Standardbehandlung in der Studie [97]. Die Kosten-Effektivitäts-Analyse konnte jedoch keinen statistisch signifikanten Effekt zeigen [97].

#### 3.3.3.4 Interprofessionelle Kurvenvisite

In zwei Studien wurden interprofessionelle Kurvenvisiten untersucht [88, 101]. In einer der Studien wurde bei Aufnahme eine interprofessionelle systematische Medikationsanalyse und Kurvenvisite durch einen klinischen Apotheker und einen klinischen Pharmakologen durchgeführt

[101]. Hierbei identifizierte ABP sowie Veränderungsempfehlungen für die Medikation wurden in einer Notiz an den verantwortlichen Arzt übermittelt [101]. In der anderen Studie wurde eine Symptomanamnese mit einem Berichtsformular zur Identifikation von möglichen UAW durch Gesundheits- und Krankenpfleger bei Aufnahme durchgeführt und die Ergebnisse dieser UAW-Anamnese zusammen mit einer Kurvenvisite durch einen klinischen Apotheker genutzt, um ABP zu identifizieren. Die identifizierten ABP wurden mit einem interprofessionellen Team aus Ärzten, Pflegepersonal, Apothekern und Sanitätern diskutiert [88].

#### Endpunkt Lebensqualität, Mortalität und Krankenhauswiedereinweisungen

Lisby *et al.* untersuchten die Endpunkte Lebensqualität, Mortalität und Krankenhauswiedereinweisungen [101]. Für keinen dieser Endpunkte konnte ein signifikanter Effekt der Kurvenvisite gezeigt werden [101].

#### Endpunkt AMTS

Durch das Medikationsreview mit UAW Berichtsformular gab es signifikant weniger unidentifizierte ABP in der Interventionsgruppe (im Median 4 vs. 9 unidentifizierte ABP,  $p < 0,001$ ) [88]. Außerdem waren die unidentifizierten ABP in der Interventionsgruppe klinisch weniger signifikant [88].

#### 3.3.3.5 Pharmazeutische Arzneimittelanamnese bei Aufnahme

Mehrere Studien untersuchten Arzneimittelanamnese bei Aufnahme durch Apotheker oder PTA unter Aufsicht durch Apotheker [90, 91, 102].

#### Endpunkt Medikationsfehler

Apotheker identifizieren signifikant mehr Medikamente als Ärzte während der Arzneimittelanamnese (im Durchschnitt 7 vs. 4 Medikamente ( $p < 0,001$ ) [90] bzw. 8 vs. 6 Medikamente ( $p < 0,001$ ) [91]). Außerdem führte die Anamnese durch Apotheker zu weniger unbeabsichtigten Diskrepanzen der Medikation [90, 102].

#### 3.3.3.6 Entlassmanagement

Drei Studien untersuchten pharmazeutische Interventionen bezüglich des Entlassmanagements, bei denen bei Entlassung eine Beratung durch den Apotheker stattfand sowie entweder ein Nachverfolgungs-Telefonanruf [99] oder ein Besuch daheim nach Entlassung [93, 94] erfolgte. In einer der Studien wurde außerdem ein Entlassplan an das gesamte ambulante Betreuungsteam, bestehend aus der öffentlichen Apotheke, dem Hausarzt und eventuell anderen vom Patienten gewünschten Gesundheitsdienstleistern, übermittelt [93].

#### Endpunkt Lebensqualität

Zwei der drei Studien untersuchten die Lebensqualität nach Entlassung. Sie konnten jedoch keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe finden [93, 99].

#### Endpunkt Compliance

Die Compliance wurde von allen drei Studien untersucht. Während zwei Studien signifikant bessere Compliance nach zwei bis drei Wochen und drei Monaten [94] bzw. nach zwei und sechs Monaten, jedoch nicht nach zwölf Monaten fand [99], konnte die dritte Studie nach drei und sechs Monaten keine signifikanten Unterschiede zwischen Interventions- und Kontrollgruppe finden [93].

#### Endpunkt Krankenhauswiedereinweisungen

Nazareth *et al.* zeigten keinen Effekt auf Krankenhauswiedereinweisungen durch die Intervention drei und sechs Monate nach Entlassung [93]. Die anderen Studien konnten hingegen signifikant weniger Krankenhauswiedereinweisungen nach drei und sechs Monaten bzw. zwei und sechs Monaten, aber nicht nach zwölf Monaten zeigen [94, 99].

#### Endpunkt Mortalität

Mortalität wurde von zwei der Studien untersucht. Während drei und sechs bzw. zwei und sechs Monate nach Entlassung kein signifikanter Effekt auf die Mortalität gefunden wurde, zeigten Lopez Cabezas *et al.* zwölf Monate nach Entlassung eine signifikante Mortalitätsreduktion [93, 99].

#### Endpunkt Kosten

Eine der Studien stellte die Kosten der Intervention den Einsparungen durch vermiedene Krankenhauswiedereinweisungen gegenüber. Hierbei war die Interventionsgruppe pro Patient 578 € günstiger [99].

#### 3.3.3.7 Intervention bezüglich der Oralisierung von Antibiotika

Eine Studie untersuchte eine Intervention bezüglich der Oralisierung von Antibiotika. Hierbei empfahl der Apotheker den Wechsel von intravenöser auf orale Antibiose nach drei Tagen intravenöser Therapie mit Levofloxacin oder Ciprofloxacin, sofern dies sinnvoll war [100]. Die Studie zeigte eine signifikante Reduktion der Therapiekosten und der Dauer der intravenösen Therapiedauer, während sich die Gesamttherapiedauer nicht veränderte [100]. Die Kosten für die Antibiotikatherapie pro Patient reduzierten sich von 63,05 € auf 34,41 € für Levofloxacin ( $p < 0,001$ ) und von 100,94 € auf 76,66 € für Ciprofloxacin ( $p = 0,001$ ) [100]. Die intravenöse Therapiedauer verringerte sich von 4,4 auf 2,1 Tage für Levofloxacin ( $p < 0,001$ ) und von 5,1 auf 3,3 Tage für Ciprofloxacin ( $p < 0,001$ ) [100].

### 3.3.4 Zusammenfassung der untersuchten Endpunkte

Tabelle 3.4 stellt die Ergebnisse der eingeschlossenen Studien nun nochmals sortiert nach den untersuchten Endpunkten dar.

**Tabelle 3.4: Darstellung der Ergebnisse sortiert nach den untersuchten Endpunkten.**

NB: Diese Tabelle geht über 3 Seiten.

\* = signifikantes Ergebnis, # = kein p-Wert berichtet, **fettgedruckt** = primärer Endpunkt, ↑ = Erhöhung, ↓ = Reduktion, ↔ = kein Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle, ABP = arzneimittelbezogene Probleme, ACOVE = *Assessing Care of Vulnerable Elders*, AMTS = Arzneimitteltherapiesicherheit, MAI = *Medication Appropriateness Index*, START = *Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*, STOPP = *Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate prescriptions*, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung

Studie	Interventionsart	Ergebnis
Lebensqualität		
Lisby <i>et al.</i> , 2010 [101]	Interprofessionelle Kurvenvisite	↔
Lopez Cabezas <i>et al.</i> , 2006 [99]	Entlassmanagement	↔
Nazareth <i>et al.</i> , 2001 [93]		↔
Verordnungsqualität		
Spinewine <i>et al.</i> , 2007 [89]	Pharmazeutische Betreuung von Aufnahme bis Entlassung	↓* für MAI und ACOVE von Aufnahme bis Entlassung bei Interventionspatienten, keine signifikante Verbesserung in Kontrollpatienten, Odds-Ratio eine Verbesserung im Gesamt-MAI zu haben = 9,1, ↓* Beers sowohl bei Intervention als auch Kontrolle, Ergebnisse für Nachverfolgung nicht berichtet
Bergkvist <i>et al.</i> , 2009 [83]		↓ Intervention reduzierte MAI Score von Aufnahme bis Entlassung, Kontrolle nicht. Unterschied in MAI Score/Anzahl an Medikamenten mit inadäquater Bewertung nicht signifikant
Gillespie <i>et al.</i> , 2009 [84] + Gillespie <i>et al.</i> 2013 [85]		↓* MAI, STOPP/START von Aufnahme bis Entlassung (jeweils $p < 0,001$ ), keine signifikante Verbesserung in Kontrollpatienten
Hellstrom <i>et al.</i> , 2011 [87]		↓* Medikamente mit mindestens einer inadäquaten MAI Bewertung von Aufnahme bis Entlassung ( $p = 0,0446$ ), MAI Score Reduktion (pro Patient/Medikament) von Aufnahme bis Entlassung nicht signifikant
Grimes <i>et al.</i> , 2014 [95] + Tallon <i>et al.</i> , 2016 [96]	Intensivierte Betreuung durch Stationsapotheker	↓* MAI: Anteil an Medikamenten mit mindestens einer inadäquaten Bewertung ( $p < 0,001$ ) und MAI Score pro Medikament ( $p < 0,001$ )
Medikationsfehler		
Bergkvist <i>et al.</i> , 2009 [82]	Pharmazeutische Betreuung von Aufnahme bis Entlassung	↓* bei Entlassung ( $p = 0,012$ )
Midlöv <i>et al.</i> , 2012 [86]		↓ Medikationsfehler bei Entlassung: signifikant weniger zwischen Phase 1 und 3 ( $p = 0,048$ ), Phase 2 und 3 ( $p = 0,037$ ), aber nicht 1 und 2 ( $p = 0,41$ ), Phase 1: Standardbehandlung mit pharmazeutischer Betreuung auf Station, Phase 2: Kontrolle des Entlassbriefs durch Apotheker, Phase 3: Medikationsänderungen werden durch Klinikärzte im ambulanten Dispensiersystem hinterlegt

Studie	Interventionsart	Ergebnis
Medikationsfehler		
Cornu <i>et al.</i> , 2012 [90]	Pharmazeutische Arzneimittelanamnese bei Aufnahme	Vollständigkeit der Anamnese: ↑* Apotheker identifizierte mehr Medikamente als Arzt (p < 0,001)
Van den Bemt <i>et al.</i> , 2013 [102]		↓# bei Aufnahme: ↓# Anteil an Patienten mit ≥1 unbeabsichtigten Medikationsunstimmigkeiten, ↓# Anteil an Medikationsbestellungen mit ≥1 unbeabsichtigten Medikationsunstimmigkeiten, sekundärer Endpunkt: ↓ Anteil an unbeabsichtigten Medikationsunstimmigkeiten im Zeitverlauf
Steurbaut <i>et al.</i> , 2010 [91]		Vollständigkeit der Anamnese: ↑* Apotheker identifizierte mehr Medikamente als Arzt (p < 0,001)
Andere AMTS-Endpunkte		
Gallagher <i>et al.</i> 2016 [97] + O’Sullivan <i>et al.</i> , 2016 [98]	Software-basierte Intervention	↓* Anteil an Patienten, die eine nicht-triviale UAW erlitten (p = 0.02)
Bondesson <i>et al.</i> , 2013 [88]	Interprofessionelle Kurvenvisite	ABP: ↓* Anzahl an unidentifizierten ABP während Krankenhausaufenthalt (p < 0,001), ↓* Anzahl an unidentifizierten ABP innerhalb jeder Art (jeweils p < 0,001) und ausgewertet nach klinischer Signifikanz (unidentifizierte ABPs waren weniger klinisch signifikant in Interventionsgruppe)
Del Pozo-Ruiz <i>et al.</i> , 2016 [100]	Intervention bezüglich der Oralisierung von Antibiotika	↓* kürzere i.v. Behandlung in Interventionsgruppe (p < 0,001), kein Effekt auf allgemeine Behandlungslänge
Compliance		
Lopez Cabezas <i>et al.</i> , 2006 [99]	Entlassmanagement	↑* nach zwei (p = 0,002) und sechs Monaten (p = 0,015), nicht nach zwölf Monaten
Nazareth <i>et al.</i> , 2001 [93]		↔
Al-Rashed <i>et al.</i> , 2002 [94]		↑* (p < 0,001)
Krankenhauswiedereinweisungen		
Spinewine <i>et al.</i> , 2007 [89]	Pharmazeutische Betreuung von Aufnahme bis Entlassung	↔ zwölf Monate nach Entlassung (p = 1,0)
Gillespie <i>et al.</i> , 2009 [84] + Gillespie <i>et al.</i> 2013 [85]		↔, aber positive Korrelation von MAI und STOPP Scores mit arzneimittelbezogenen Wiedereinweisungen und 47 % Reduktion der Notaufnahmebesuche
Hellstrom <i>et al.</i> , 2011 [87]		↓ arzneimittelbezogene Wiedereinweisungen (p = 0,138)
Blagburn <i>et al.</i> , 2016 [92]	Intensivierte Betreuung durch Stationsapotheker	↓, Odds für Wiedereinweisung waren auf der Kontrollstation höher als auf der Interventionsstation während Interventionsphase, aber Odds für Wiedereinweisung auf Kontrollstation waren zu Studienbeginn niedriger als auf Interventionsstation
Lisby <i>et al.</i> , 2010 [101]	Interprofessionelle Kurvenvisite	↔



Studie	Interventionsart	Ergebnis
Krankenhauswiedereinweisungen		
Lopez Cabezas <i>et al.</i> , 2006 [99]	Entlassmanagement	↓* Anzahl an Wiedereinweisungen: nach zwei (p = 0,034) und sechs Monaten (p = 0,023), nicht signifikant nach zwölf Monaten, ↓* Anzahl an wieder eingewiesenen Patienten: nach zwei (p = 0,041) und sechs Monaten (p = 0,028), nicht signifikant nach zwölf Monaten
Nazareth <i>et al.</i> , 2001 [93]		↔
Al-Rashed <i>et al.</i> , 2002 [94]		↓* (p < 0,05)
Del Pozo-Ruiz <i>et al.</i> , 2016 [100]	Intervention bezüglich der Oralisierung von Antibiotika	x (keine Wiedereinweisungen)
Mortalität		
Spinewine <i>et al.</i> , 2007 [89]	Pharmazeutische Betreuung von Aufnahme bis Entlassung	↓ zwölf Monate nach Entlassung (p = 0,10)
Gillespie <i>et al.</i> , 2009 [84] + Gillespie <i>et al.</i> 2013 [85]		↔
Gallagher <i>et al.</i> 2016 [97] + O’Sullivan <i>et al.</i> , 2016 [98]	Software-basierte Intervention	↔
Lisby <i>et al.</i> , 2010 [101]	Interprofessionelle Kurvenvisite	↔
Lopez Cabezas <i>et al.</i> , 2006 [99]	Entlassmanagement	↓* nach zwölf Monaten (p = 0,017), nicht nach zwei und sechs Monaten
Nazareth <i>et al.</i> , 2001 [93]		↔
Kosten		
Gillespie <i>et al.</i> , 2009 [84] + Gillespie <i>et al.</i> , 2013 [85]	Pharmazeutische Betreuung von Aufnahme bis Entlassung	Kostensersparnis (sekundäre Gesundheitsversorgung) aufgerechnet gegen die Interventionskosten 230 US-Dollar pro Patient
Gallagher <i>et al.</i> , 2016 [97] + O’Sullivan <i>et al.</i> , 2016 [98]	Software-basierte Intervention	kosteneffektiv, da Behandlungskosten für Interventions- niedriger als für Kontrollpatienten und Intervention effektiver im Hinblick auf Erkennung von UAW
Lopez Cabezas <i>et al.</i> , 2006 [99]	Entlassmanagement	Günstiges Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Mehrgebrauch von Gesundheitsversorgung vs. Interventionskosten)
Del Pozo-Ruiz <i>et al.</i> , 2016 [100]	Intervention bezüglich der Oralisierung von Antibiotika	↓*(p < 0,001 für Levofloxacin, p = 0,001 für Ciprofloxacin)

### 3.3.5 Qualität der Studien

Die meisten Studien wiesen nach dem EPHPP Instrument eine mittlere (n = 9) [84, 85, 87, 89-91, 93, 94, 97, 98, 101] oder schwache Qualitätsbewertung (n = 8) [82, 83, 86, 88, 92, 99, 100, 102] auf. Nur eine Studie hatte eine starke Qualitätsbewertung [95, 96]. Die Details der Beurteilung der Studienqualität sind in Tabelle 3.5 dargestellt.

**Tabelle 3.5: Qualitätsbeurteilung nach EPHPP.** Tabelle auf Englisch bereits veröffentlicht in [77]. ++ = stark, + = mittel, - = schwach, NA = nicht anwendbar, CBA = kontrollierte Vorher-Nachher-Studie, C-RCT = Cluster-randomisierte, kontrollierte Studie, HCS = Studie mit historischer Kontrollgruppe, PK = prospektive Kohortenstudie, RCT = randomisierte, kontrollierte Studie, UBA = unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie.

Jahr und Autor	Land	Studiendesign	Selektionsbias	Studiendesign	Störfaktoren	Verblindung	Datenerhebung	Rückzieher und Abbrecher	Gesamt
Al-Rashed <i>et al.</i> , 2002 [94]	England	PC	+	+	++	+	-	++	+
Bergkvist <i>et al.</i> , 2009 [82]	Schweden	HCS	+	-	++	+	-	NA	-
Bergkvist <i>et al.</i> , 2009 [83]	Schweden	CBA	+	+	-	-	++	++	-
Blagburn <i>et al.</i> , 2016 [92]	England	PC	+	+	-	+	-	NA	-
Bondesson <i>et al.</i> , 2013 [88]	Schweden	HCS	++	-	++	+	-	+	-
Cornu <i>et al.</i> , 2012 [90]	Belgien	UBA	+	+	++	+	-	NA	+
Del Pozo-Ruiz <i>et al.</i> , 2016 [100]	Spanien	HCS	+	-	++	+	-	NA	-
Gillespie <i>et al.</i> , 2009 [84] + Gillespie <i>et al.</i> 2013 [85]	Schweden	RCT	++	++	++	+	-	++	+
Gallagher <i>et al.</i> 2016 [97] + O'Sullivan <i>et al.</i> , 2016 [98]	Irland	C-RCT	++	++	++	+	-	++	+
Grimes <i>et al.</i> , 2014 [95] + Tallon <i>et al.</i> , 2016 [96]	Irland	CBA	+	+	++	+	++	NA	++
Hellstrom <i>et al.</i> , 2011 [87]	Schweden	CBA	+	+	++	+	++	NA	+
Lopez Cabezas <i>et al.</i> , 2006 [99]	Spanien	RCT	+	++	++	+	-	-	-
Lisby <i>et al.</i> , 2010 [101]	Dänemark	RCT	+	++	++	+	-	+	+
Midlöv <i>et al.</i> , 2012 [86]	Schweden	HCS	+	-	-	+	-	NA	-
Nazareth <i>et al.</i> , 2001 [93]	England	RCT	+	++	++	+	+	+	+
Spinewine <i>et al.</i> , 2007 [89]	Belgien	RCT	++	++	++	+	+	++	+
Steurbaut <i>et al.</i> , 2010 [91]	Belgien	UBA	++	+	++	+	-	NA	+
Van den Bemt <i>et al.</i> , 2013 [102]	Niederlande	HCS	+	-	++	+	-	NA	-

### 3.4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser systematischen Literaturrecherche zeigen, dass klinische Apotheker einen positiven Effekt für geriatrische stationäre Patienten haben können, vor allem bezüglich besserer Verordnungsqualität, weniger Medikationsfehler und anderen medikationsbezogenen Endpunkten wie UAW und ABP. Alle Studien, welche Kosten beurteilten, fielen positiv für die jeweilige Intervention aus. Harte Endpunkte wie beispielsweise Lebensqualität, Mortalität, Compliance oder Krankenhauswiedereinweisungen zeigten in den eingeschlossenen Studien gemischte Ergebnisse, wobei jedoch bei keiner Studie die Kontrollgruppe besser abschnitt als die Interventionsgruppe.

Die Korrelation von pharmazeutischen Interventionen und besserer Verordnungsqualität deckt sich mit den Ergebnissen bereits veröffentlichter systematischer Reviews, die das Verordnen von geeigneter Medikation für geriatrische Patienten untersuchten [63, 64]. Beide Reviews zeigten eine signifikante Reduktion des MAI durch pharmazeutische Interventionen. Es bleibt jedoch unklar, inwieweit die MAI-Reduktion harte Endpunkte beeinflusst. Eines der Reviews untersuchte auch sekundäre Endpunkte wie Krankenhauswiedereinweisungen, ABP, Compliance und Lebensqualität, die Ergebnisse diesbezüglich waren jedoch genauso inkonsistent wie in unserer Literaturübersicht [63].

Harte Endpunkte wie Lebensqualität, Mortalität, Krankenhauswiedereinweisungen und Compliance sind multifaktoriell und hängen von vielen Einzelheiten ab. Deshalb ist der Effekt der pharmazeutischen Intervention möglicherweise minimal und in Studien, die hauptsächlich auf medikationsbezogene Endpunkte ausgelegt sind, nicht detektierbar. Bei Krankenhauswiedereinweisungen ist eventuell eine Unterscheidung in arzneimittelbezogen und nicht-arzneimittelbezogen notwendig, welche in den meisten Studien dieser Literaturübersicht nicht getroffen wurde. Eine Studie konnte jedoch trotzdem eine positive Korrelation der MAI-Bewertung und der STOPP-Kriterien mit den arzneimittelbezogenen Krankenhauswiedereinweisungen zeigen [85]. Außerdem zeigten Hellstrom *et al.* eine nicht signifikante Reduktion von arzneimittelbezogenen Wiedereinweisungen drei Monate nach Entlassung [87]. Der Effekt der pharmazeutischen Interventionen lässt mit dem zeitlichen Abstand zur Intervention nach, sodass signifikante Effekte nur bis zu sechs Monate nach Entlassung beobachtet wurden, jedoch zwölf Monaten nach Entlassung nicht mehr zu erkennen waren. Ein Grund hierfür ist sicherlich, dass längere Zeitspannen auch mehr Änderungen an der Arzneimitteltherapie mit sich bringen, die mit dem ursprünglichen Krankenhausbesuch nichts mehr zu tun haben.

### 3.4.1 Stärken und Schwächen

Trotz der gründlichen Recherche kann nicht ausgeschlossen werden, dass möglicherweise relevante Studien übersehen wurden. Graue Literatur, Konferenzveröffentlichungen sowie Veröffentlichungen in anderen Sprachen als Deutsch und Englisch wurden nicht durchsucht. Ebenso wurden eventuell zusätzliche relevante Informationen ausgelassen, da rein deskriptive Studien ausgeschlossen wurden. Trotzdem war die Literaturrecherche sehr ausführlich. So wurde in vier verschiedenen Datenbanken nach relevanten Veröffentlichungen gesucht und außerdem mehrere relevante Zeitschriften per Hand durchsucht.

Die hohe Anzahl ausgeschlossener Titel beruht vor allem darauf, dass über 4000 Titel aus Ländern außerhalb Europas stammten. Auf geographische Suchwörter wurde jedoch trotzdem verzichtet, um keine relevanten Studien zu übersehen. Trotz der gründlichen Recherche und expliziter manueller Suche in deutschen Zeitschriften konnten keine Veröffentlichungen aus Deutschland zum Thema identifiziert werden.

Die Suche wurde auf den Zeitraum vom 01.01.2001 bis zum 21.04.2016 eingegrenzt, da erst 2001 die Klinische Pharmazie in Deutschland offiziell in die Approbationsordnung für Apotheker eingeführt wurde und vorher keine relevanten Ergebnisse in Deutschland zu erwarten waren. Im europäischen Ausland war ebenso vor allem die aktuelle Studienlage von Interesse, sodass die Eingrenzung auf 15 Jahre sinnvoll erschien.

Da die einzelnen Interventionen und die untersuchten Endpunkte sehr breit gefächert waren, war keine Metaanalyse möglich. Stattdessen wurde eine deskriptive Zusammenfassung erstellt. Eine weitere Schwäche der Literaturübersicht sind die unterschiedlichen Settings, die unterschiedlichen Interventionen sowie die unterschiedlichen Gesundheitssysteme in Europa, in denen die Studien durchgeführt wurden. Diese divergierenden Rahmenbedingungen erschweren den Vergleich zwischen den einzelnen Studien und die Übertragung der Ergebnisse auf andere Länder und Studiensettings. Hier kann zukünftig eine detaillierte Beschreibung der Intervention sowie der „Standardbehandlung“ im jeweiligen Setting hilfreich sein, um Interventionen besser beurteilen und selbst umsetzen zu können. Eine Studie, die untersuchte, wie gut pharmazeutische Interventionen im ambulanten Bereich in Publikationen beschrieben wurden, kam ebenso zu dem Schluss, dass dies oft inadäquat ist und hier Verbesserungsbedarf besteht [105].

Die Qualitätsbewertungen der eingeschlossenen Studien nach dem EPHP Instrument waren breit gefächert, wobei die meisten Studien eine niedrige Qualitätsbewertung aufwiesen und nur eine Studie eine starke Qualitätsbewertung hatte. Auch hier besteht in Zukunft sicher Verbesserungsbedarf zur Stärkung der Evidenz von pharmazeutischen Interventionen. Andererseits sind gerade

Qualitätsfaktoren wie Verblindung schwierig besser zu gestalten, wenn der klinische Apotheker auf Station tätig ist, und Randomisierung praktisch nicht möglich, wenn in einem Krankenhaus nur eine geriatrische Station mit einem medizinischen Team vorhanden ist.

### **3.4.2 Schlussfolgerung**

Dieses systematische Literaturreview zeigt, dass Stationsapotheker die Verordnungsqualität, die nahtlose Versorgung und die AMTS für geriatrische Patienten verbessern können. Es ist mehr Forschung zur Prüfung notwendig, ob diese Ergebnisse auch in anderen Ländern und Gesundheitssystemen umgesetzt werden können und ob auch ein Effekt auf harte Endpunkte gezeigt werden kann. Von den untersuchten Interventionen sollte eine pharmazeutische Betreuung von Aufnahme bis Entlassung weiter untersucht werden. Andere, kleinere Interventionen wie die Oralisierung von Antibiotika und interprofessionelle Medikationsanalysen können hier integriert werden.



## 4 Studie zum Einfluss des Stationsapothekers auf die Verordnungsqualität in der Geriatrie

### 4.1 Einführung und Zielsetzung

Da in dem durchgeführten Literaturreview (wie in Kapitel 3 dargestellt) keine Veröffentlichungen über deutsche Studien identifiziert wurden, sollten entsprechende Interventionen getestet werden. Von den im Literaturreview identifizierten Interventionen erschien eine pharmazeutische Betreuung von Aufnahme bis Entlassung als sinnvoll auch in Deutschland. Andere, kleinere Interventionen wie die Oralisierung von Antibiotika, pharmazeutische Arzneimittelanamnesen bei Aufnahme und interprofessionelle Kurvenvisiten können hier integriert werden. Für eine intensivierete Betreuung durch Stationsapotheker benötigt es zunächst eine Grundversorgung durch Stationsapotheker, welche in Deutschland nicht vorhanden ist.

Mit dieser Studie sollte in einem deutschen Universitätskrankenhaus, dem LMU Klinikum München, der Effekt eines Stationsapothekers auf die Verordnungsqualität bei geriatrischen Patienten untersucht werden.

### 4.2 Methoden

#### 4.2.1 Studiendesign

Die Studie wurde auf der akutgeriatrischen Station des LMU Klinikums in München durchgeführt. Akutgeriatrische Stationen, auch geriatrische Frührehabilitation genannt, sind eine bayerische Spezialität. Sie behandeln ältere Patienten (65 Jahre und älter) mit akuten geriatrischen Problemen und Rehabilitationspotential. Die Station verfügt über 20 Betten. Die Patienten werden von einem multiprofessionellen, qualifizierten Team betreut, das neben Ärzten und Pflegekräften auch Fachkräfte der Physikalischen Medizin (Physiotherapie, Ergotherapie, Logopädie), der (Neuro)Psychologie und der Sozialarbeit enthält. Das Ärzteteam besteht aus einem leitenden Oberarzt in Vollzeit, der nach ärztlichem Weiterbildungsrecht eine Anerkennung in der Geriatrie erworben hat, sowie drei Assistenzärzten, welche zweimal im Jahr rotieren. Die Studie wurde als Vorher-Nachher-Studie mit historischer Kontrollgruppe durchgeführt. Während der Kontrollphase war kein Stationsapotheker auf der Station tätig und die Patienten erhielten die Standardbehandlung.

#### 4.2.2 Intervention

Während der Interventionsphase war eine Stationsapothekerin (die Autorin dieser Dissertation) fester Bestandteil des multiprofessionellen Teams der akutgeriatrischen Station. Die Apothekerin

war unter der Woche tagsüber auf der Station (Montag-Freitag, 8 bis 16 Uhr) verfügbar, nahm an medizinischen und multiprofessionellen Visiten teil, führte Kurvenvisiten durch, hatte Zugang zu den Patientenakten und hatte Kontakt mit den Patienten sowie den anderen Professionen, die auf der Station tätig waren. Die Apothekerin leistete pharmazeutische Betreuung von Aufnahme auf bis Entlassung von der Station. Dies beinhaltete eine pharmazeutische Arzneimittelanamnese nach Aufnahme auf Station und die Erstellung eines Bundesmedikationsplans bei der Entlassung.

Für jeden Patienten wurde eine Arzneimittelanamnese durch die Apothekerin bei Aufnahme durchgeführt. Außerdem führte die Apothekerin tägliche Kurvenvisiten durch und begleitete die ärztliche Visite einmal pro Woche. Ärzte und Pflegekräfte konnten sich während der Interventionsphase jederzeit mit Fragen an die Apothekerin wenden. Die Apothekerin war bei Beginn der Interventionsphase bereits seit 18 Monaten auf der Station etabliert, sodass einerseits das übrige Stationspersonal an die Apothekerin gewöhnt war und andererseits die Apothekerin mit dem Arbeitsalltag auf der Station vertraut war.

#### 4.2.3 Patienten

Alle Patienten, die von August 2015 bis Januar 2016 auf der akutgeriatrischen Station behandelt wurden, wurden retrospektiv für die Kontrollgruppe evaluiert. Ausgeschlossen wurden alle Patienten, (1) die jünger als 65 Jahre waren, (2) deren Entlassung nicht in den ambulanten Bereich, sondern auf eine andere Station oder in ein anderes Krankenhaus führte, (3) die gegen ärztlichen Rat entlassen wurden und (4) die auf der Station verstarben. Alle Patienten, die von Mai 2018 bis Dezember 2018 auf der akutgeriatrischen Station behandelt wurden, wurden retrospektiv für die Interventionsgruppe evaluiert. Zusätzlich zu den Ausschlusskriterien der Kontrollgruppe kamen folgende Ausschlussgründe hinzu: Arzneimittelanamnese durch Apothekerin war nicht möglich oder Apothekerin war während des Stationsaufenthalts des Patienten wegen Urlaub, Feiertagen oder sonstigen Gründen nicht anwesend.

#### 4.2.4 Basisdaten

Die Basisdaten aller Patienten wurden retrospektiv aus den Krankenakten erhoben. Dies waren neben demographischen Charakteristika die Medikation bei Aufnahme und Entlassung und die Ergebnisse geriatrischer Assessments, die standardmäßig auf der Station durchgeführt werden, wie der Barthel Index [106]. Der Barthel Index schätzt ein, inwieweit der Patient die Aktivitäten des täglichen Lebens durchführen kann und somit selbstständig leben kann [106]. Außerdem wurde aus den Angaben der Krankenakte der *Charlson Comorbidity Score* (CCS) berechnet, der die Krankheitslast des einzelnen Patienten beschreibt [107]. Diese Werte wurden sowohl für die Kontroll- als auch für die Interventionsgruppe erfasst.



#### 4.2.5 Primärer Endpunkt

Zusätzlich wurde die Verordnungsqualität bei Aufnahme und Entlassung mithilfe des *Medication Appropriateness Index* (MAI) beurteilt [34]. Der MAI ist aktuell das beste und umfassendste Werkzeug, um die Verordnungsqualität zu beurteilen, und wurde schon in ähnlichen Studien in Europa verwendet [77]. Der MAI bewertet jedes Medikament nach zehn Kriterien, wovon wir in dieser Studie nur neun verwendeten (siehe Tabelle 4.1).

**Tabelle 4.1 Kriterien des *Medication Appropriateness Index* (MAI) und ihre Gewichtung [34]**

KRITERIUM	FRAGE	GEWICHTUNG
<b>INDIKATION</b>	Gibt es eine Indikation für das Arzneimittel?	3
<b>EFFEKTIVITÄT</b>	Ist das Medikament für die Indikation effektiv?	3
<b>DOSIERUNG</b>	Ist die Dosierung korrekt?	2
<b>KORREKTE ANWEISUNGEN</b>	Sind die Anweisungen zur Gabe des Arzneimittels korrekt?	2
<b>PRAKTIKABLE ANWEISUNGEN</b>	Sind die Anweisungen zur Gabe des Arzneimittels praktikabel?	1
<b>ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONEN</b>	Gibt es klinisch signifikante Interaktionen zwischen Arzneimitteln?	2
<b>INTERAKTION MIT KRANKHEIT</b>	Gibt es klinisch signifikante Interaktionen zwischen dem Arzneimittel und Erkrankungen?	2
<b>DOPPELMEDIKATION</b>	Gibt es unnötige Doppelungen mit anderen Arzneimitteln?	1
<b>THERAPIEDAUER</b>	Ist die Therapiedauer angemessen?	1

Das zehnte Kriterium *Kosten* wurde nicht verwendet, da sich Kosten im ambulanten und stationären Bereich in Deutschland stark unterscheiden und eine entsprechende Beurteilung an der Schnittstelle dieser zwei Bereiche deshalb nicht sinnvoll ist. Diese Verwendung des MAI mit neun der zehn Kriterien ist in Deutschland üblich [75]. Zur Ermittlung des MAI wird für jedes Arzneimittel jedes Kriterium einzeln beurteilt. Für die Antwort „ja“, wird die Punktzahl 0 vergeben. Für eine negative Antwort wird die unter Gewichtung angegebene Punktzahl vergeben. Diese Bewertung führt dann zu gewichteten Scores, die zu einer zusammenfassenden Bewertung der Verordnungsqualität pro Medikament und pro Patient führen. Der MAI kann die Werte 0-17 pro Medikament annehmen. Je höher die MAI Bewertung, desto inadäquater und problematischer wird das Medikament beurteilt. Zur Ermittlung des Gesamt-MAI eines Patienten werden die Werte von allen Arzneimitteln aufsummiert. Tabelle 4.2 stellt dar, wie die Bewertung der einzelnen Kriterien in dieser Studie umgesetzt wurde.

**Tabelle 4.2: Umsetzung der MAI Bewertung in dieser Studie nach den MAI Anweisungen und internen Festlegungen.** NB: Tabelle geht über 2 Seiten. FORTA = *Fit for The Aged*, MAI = *Medication Appropriateness Index*, NSAR = Nicht-steroidales Antiphlogistikum, PIM = potenziell inadäquate Medikamente

KRITERIUM	BEURTEILUNGSKRITERIEN
<b>INDIKATION</b>	Gibt es eine Indikation für dieses Medikament? Ist dieses Medikament laut Fachinformation oder laut aktuellen Leitlinien für eine der Erkrankungen, Diagnosen oder Symptome des Patienten oder zur prophylaktischen Anwendung indiziert?
<b>EFFEKTIVITÄT</b>	Ist dieses Medikament für diese Indikation effektiv bei diesem Patientenkollektiv? Inadäquate Bewertung, falls dieses Medikament als PIM nach Beers, PRISCUS oder FORTA-D bewertet ist. Gleichzeitig kann ein Medikament effektiv sein, obwohl es nicht für eine Indikation indiziert ist.
<b>DOSIERUNG</b>	Ist die Tagesdosis dieses Medikamentes laut Fachinformation und in Anbetracht der relevanten Parameter (Nierenfunktion, Leberfunktion, Gewicht, Komedikation) im empfohlenen Rahmen? Inadäquat z. B. Pantoprazol 40mg zur Prophylaxe, Sitagliptin 100mg bei GFR 40 ml/min.
<b>KORREKTE ANWEISUNGEN</b>	Ist die Anweisung zur Gabe des Arzneimittels vollständig und korrekt? D.h. weiß der Patient durch die Anweisung, wann er was und wie viel nehmen/anwenden muss und entspricht dies den Empfehlungen laut Fachinformation? Inadäquat z. B. wenn aus Anweisung nicht hervorgeht, dass Alendronsäure einmal die Woche gegeben wird, wenn ein Dosieraerosol laut Fachinformation 2-0-0 gegeben werden soll und nur mit 1-0-0 angeordnet ist.
<b>PRAKTIKABLE ANWEISUNGEN</b>	Ist die Dosierungsanweisung praktikabel? Unpraktikabel sind z. B. halbe Tabletten, wenn die Dosis auch ohne Teilung möglich ist, Aufteilung der Tagesdosis auf mehrmals tägliche Gabe, wenn einmal tägliche Gabe ausreichend ist, Wochentag nicht angegeben bei einmal wöchentlicher Alendronsäure, kein Datum angegeben bei monatlicher oder seltenerer Gabe.
<b>ARZNEIMITTEL-INTERAKTIONEN</b>	Liegt eine klinisch relevante Arzneimittelinteraktion vor? Inadäquat nur dann bewertet, falls Effekt dokumentiert wurde oder wahrscheinlich ist, wenn er nicht durch Laborwerte nachprüfbar ist.
<b>INTERAKTION MIT KRANKHEIT</b>	Liegt eine relevante Interaktion des Arzneimittels mit einer der Krankheiten des Patienten vor? Hierzu bietet die MAI Anleitung eine Liste an klinisch signifikanten Interaktionen mit Krankheiten, z. B. Anticholinergika bei Demenz oder NSAIDs bei Niereninsuffizienz. Außerdem alles inadäquat bewertet, wo Arzneimittel eine Nebenwirkung hervorgerufen hat, z. B. ACE-Hemmer-Husten, Hyponatriämie bei Medikamenten, die diese verursachen können. Inadäquat, wenn

KRITERIUM	BEURTEILUNGSKRITERIEN
	Patient Niereninsuffizienz hat und Arzneimittel bei Niereninsuffizienz kontraindiziert ist.
<b>DOPPELMEDIKATION</b>	Liegt eine Doppelmedikation des Wirkstoffes oder der Wirkstoffgruppe vor? Beispielsweise gleichzeitige Anordnung von Omeprazol und Pantoprazol.
<b>THERAPIEDAUER</b>	Ist die Therapiedauer angemessen? Inadäquat z. B. wenn Prednisolon ohne Reduktionsschema angeordnet ist, Triple-Antikoagulation ohne Enddatum, automatisch inadäquat, wenn Indikation inadäquat ist.

Eine klinische Apothekerin beurteilte alle Dauermedikamente bei Aufnahme und Entlassung mithilfe des MAI. Bei beiden Gruppen beurteilte eine zweite klinische Apothekerin die Medikation zufällig ausgewählter Patienten mit dem MAI, um die Beurteilung zu validieren. Außerdem wurden alle unklaren Beurteilungen und sich ergebenden Fragen der ersten klinischen Apothekerin zu zweit diskutiert.

#### 4.2.6 Sekundäre Endpunkte

Weitere Endpunkte waren der Anteil an potenziell inadäquaten Medikamenten (PIM) nach Beers, PRISCUS oder mit einer D Bewertung nach FORTA (*Fit fOR The Aged*) [30, 32, 108]. In der FORTA-Liste werden Medikamente nach A bis D eingestuft, wobei A die beste und D die schlechteste Bewertung ist. Medikamente mit der Bewertung D sollten in Anbetracht ihrer Wirkung und ihres Sicherheitsprofils bei älteren Patienten nicht eingesetzt werden.

Des Weiteren wurden in der Interventionsphase alle arzneimittelbezogenen Probleme (ABP) und die entsprechenden pharmazeutischen Interventionen nach PCNE V8.01 (*Pharmaceutical Care Network Europe*) dokumentiert [109]. Die PCNE Klassifikation dokumentiert für jedes ABP das betroffene Arzneimittel, das zugrundeliegende Problem, die Ursache für das Problem, die resultierende Intervention, die Akzeptanz der Intervention und schließlich das Ergebnis der Intervention, also die Lösung des ABP (für die Hauptkategorien siehe Tabelle 4.3). Für jede dieser Klassifikationsebenen gibt es Hauptkategorien und Unterkategorien. Die drei Hauptkategorien für Probleme splitten sich in sieben Unterkategorien auf. Ebenso sind bei Ursachen den acht Hauptkategorien 36 Unterkategorien, bei Interventionen den vier Hauptkategorien 17 Unterkategorien, bei Akzeptanz den drei Hauptkategorien zehn Unterkategorien und bei Ergebnis den vier Hauptkategorien sieben Unterkategorien zugeordnet. Für Probleme, Ursachen, Akzeptanz und Ergebnis konnte jeweils eine Kategorie pro ABP kodiert werden, die Intervention wurde mit bis zu zwei

Kategorien kodiert. Pro ABP konnten mehrere Arzneimittel angegeben werden. Bei Arzneimittelinteraktionen, Kombinationspräparaten oder Doppelmedikation wurden mehrere Wirkstoffe pro ABP kodiert.

**Tabelle 4.3: Hauptkategorien der arzneimittelbezogenen Probleme. Klassifikation nach PCNE V8.01 [109].** ABP = arzneimittelbezogenes Problem, DRP = *Drug related problem*

<b>Problems</b>	<b>Probleme</b>
P1 Treatment effectiveness	P1 Arzneimittelwirkung
P2 Treatment safety	P2 Arzneimittelsicherheit
P3 Others	P3 Andere Probleme
<b>Causes</b>	<b>Ursachen</b>
C1 Drug selection	C1 Arzneimittelauswahl
C2 Drug form	C2 Arzneiform
C3 Dose selection	C3 Dosierung
C4 Treatment duration	C4 Therapiedauer
C5 Dispensing	C5 Ausgabe/Stellen
C6 Drug use/process	C6 Arzneimittelanwendung
C7 Patient related	C7 Patientenbezogen
C8 Other	C8 Andere Ursachen
<b>Planned Interventions</b>	<b>Interventionen</b>
I0 No intervention	I0 Keine Intervention
I1 At prescriber level	I1 Auf Arztebene
I2 At patient level	I2 Auf Patientenebene
I3 At drug level	I3 Auf Arzneimittelebene
I4 Other	I4 Andere Intervention
<b>Intervention Acceptance</b>	<b>Akzeptanz der Intervention</b>
A1 Intervention accepted	A1 Intervention akzeptiert
A2 Intervention not accepted	A2 Intervention nicht akzeptiert
A3 Other	A3 Anderes
<b>Status of the DRP</b>	<b>Lösung des ABP</b>
O0 Problem status unknown	O0 Ergebnis unbekannt
O1 Problem solved	O1 ABP gelöst
O2 Problem partially solved	O2 ABP teilweise gelöst
O3 Problem not solved	O3 ABP nicht gelöst

Außerdem wurden alle ABP nach NCC MERP (*National Council for Medication Error Reporting and Prevention*) eingestuft (siehe Tabelle 4.4) [110]. Die NCC MERP Klassifikation kategorisiert Medikationsfehler nach ihrem Schweregrad und ihrer Auswirkung auf den Patienten.

**Tabelle 4.4: NCC MERP Kategorien [111].**

Kategorie	Beschreibung
A	Umstände oder Ereignisse, die potenziell Fehler verursachen können
B	Fehler, der den Patienten erreicht hat
C	Fehler, der den Patienten erreicht hat, aber nicht zu Schaden führte
D	Fehler, der den Patienten erreicht hat und weitere Maßnahmen (z. B. Monitoring) notwendig machte, um sicherzustellen, dass der Patient keinen Schaden davongetragen hat
E	Fehler, der zu vorübergehendem Schaden beim Patienten geführt hat und Interventionen notwendig machte
F	Fehler, der zu vorübergehendem Schaden beim Patienten geführt hat und einen neuen oder verlängerten Krankenhausaufenthalt notwendig machte
G	Fehler, der zu permanentem Schaden des Patienten geführt hat
H	Fehler, der Interventionen notwendig machte, um das Überleben des Patienten zu sichern
I	Fehler, der zum Tod des Patienten geführt hat

Alle PCNE und NCC MERP Kodierungen wurden durch eine klinische Apothekerin durchgeführt. Zur Validierung der Kodierungen wurde eine Anzahl zufällig ausgewählter Beispiele durch eine zweite klinische Apothekerin kodiert. Außerdem wurden alle unklaren Kodierungen und alle NCC MERP Klassifikationen, die in Schaden für den Patienten resultierten (NCC MERP C bis I) im Team diskutiert.

#### 4.2.7 Ethikkommission

Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU stimmte dieser Studie zu (Nr. 20-1053).

#### 4.2.8 Statistische Analysen

Vor der Studie wurde eine statistische Fallzahlschätzung durchgeführt. Es wurden 140 Patienten pro Gruppe als notwendig errechnet, um eine Verbesserung der MAI Differenz von Aufnahme zu Entlassung um 4 Punkte mit einer Trennschärfe von 80 % und einem Signifikanzlevel von 0,05 zu detektieren. Um eventuell fehlende Daten bei der retrospektiven Evaluation ausgleichen zu können, wurde eine Gruppengröße von 250 Patienten angestrebt. Da während sechs Monaten auf der akutgeriatrischen Station ungefähr 250 Patienten behandelt werden, wäre dies ein

sinnvoller Mindestzeitraum für eine Studienphase. Um in der Interventionsphase Abwesenheiten durch die Studienapothekerin ausgleichen zu können, wurde die tatsächlich durchgeführte Interventionsphase auf acht Monate verlängert.

Die Basisdaten der beiden Gruppen wurden mit Chi-Quadrat-Tests für kategorische Variablen und Mann-Whitney-U-Tests für kontinuierliche Variablen verglichen. Die MAI Bewertung bei Aufnahme und Entlassung (pro Kriterium und Gesamt-MAI) wurde zwischen den Gruppen mit dem Wilcoxon-Test verglichen. Mit einer linearen Regressionsanalyse wurde der Einfluss der Intervention auf den MAI unabhängig von anderen Variablen wie Alter, Geschlecht, CCS und Anzahl von Medikamenten bei Aufnahme ermittelt. Die statistische Signifikanz wurde bei einem p-Wert von 0,05 angenommen. Die statistischen Analysen erfolgten mit der Statistik-Software IBM SPSS Statistics 25.0.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL).

### 4.3 Ergebnisse

In der Kontrollphase wurden insgesamt 240 Patienten auf der Station behandelt, von denen 159 in die Studie eingeschlossen werden konnten. In der Interventionsphase wurden 279 Patienten auf der Station behandelt, wovon wiederum 152 eingeschlossen werden konnten. Der Patientenfluss zum Einschluss in die Studie und die Ausschlussgründe sind in Abbildung 4.1 zusammengefasst.

Die Patienten der Interventionsgruppe waren älter und nahmen bei Aufnahme mehr Medikamente ein als die Patienten der Kontrollgruppe (siehe Tabelle 4.5). Die Verteilung der Geschlechter, der CCS, der Barthel Index und der MAI bei Aufnahme waren zwischen beiden Gruppen vergleichbar.

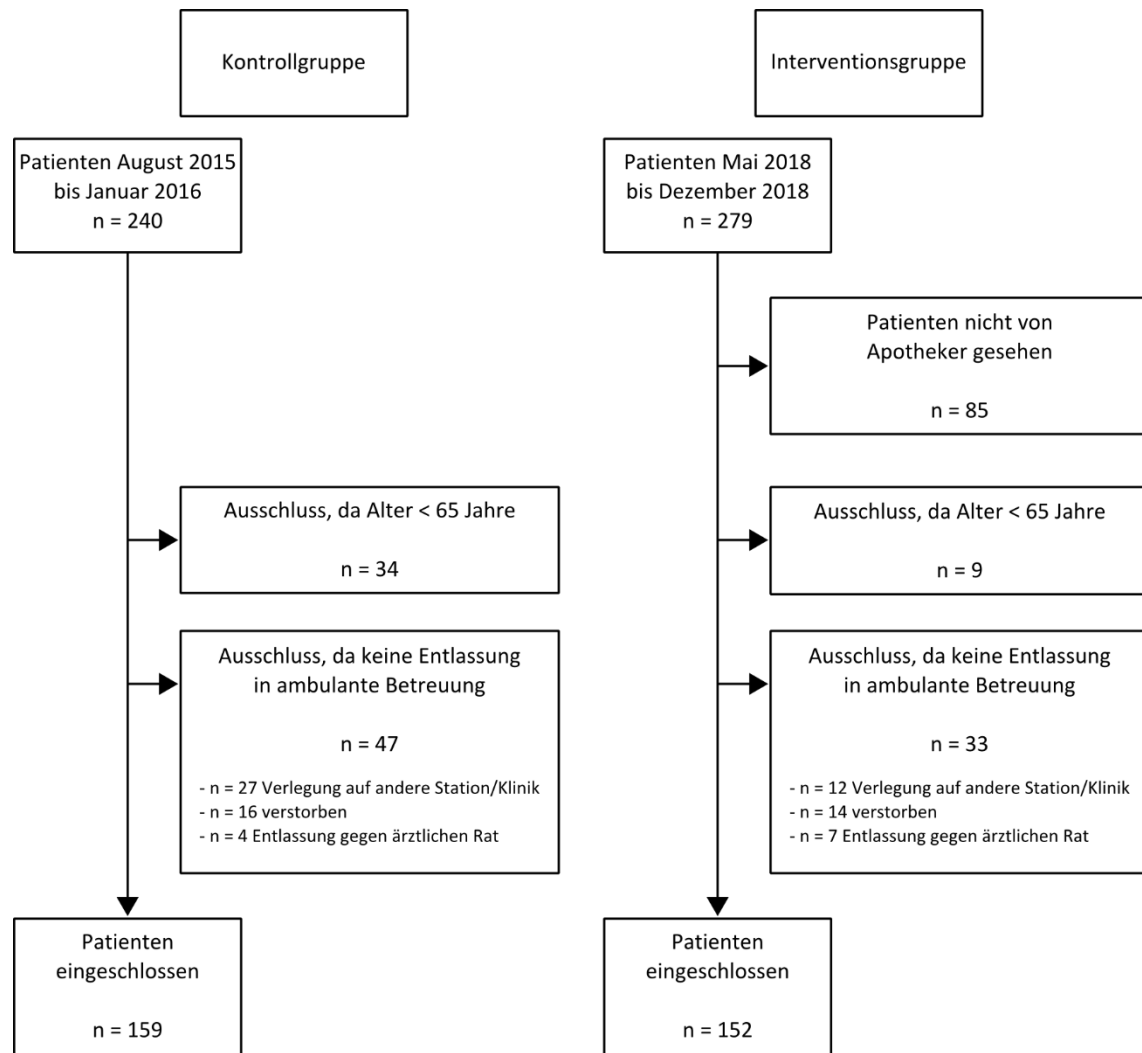


Abbildung 4.1: Flussdiagramm Patienten

Tabelle 4.5: Patienteneigenschaften in Kontroll- und Interventionsgruppe

Demographische Daten	Kontrollgruppe (n = 159)	Interventionsgruppe (n = 152)	P-Wert
Alter	81±7	83±7	<b>0,021</b>
Weiblich, n (%)	96 (60)	97 (64)	0,532
<b>Klinischer Zustand und pharmazeutische Daten bei Aufnahme</b>			
Charlson Comorbidity Score	2,0±1,6	2,4±1,9	0,057
Barthel Index	47±22 (n = 98)	42±16 (n = 113)	0,138
Arzneimittel	7±4	8±4	<b>0,004</b>
Gesamt-MAI pro Patient	18±14	20±14	0,168

Falls nicht anders angegeben, sind die angegebenen Zahlen Mittelwert ± Standardabweichung. Alle p-Werte < 0,05 werden als signifikant betrachtet und fett gedruckt. MAI = Medication Appropriateness Index

In den Tabellen 4.6 und 4.7 sind die häufigsten Wirkstoffe für beide Phasen bei Aufnahme und Entlassung dargestellt.

**Tabelle 4.6: Am häufigsten verordnete Wirkstoffe (ATC Code) in der Kontrollphase bei Aufnahme und Entlassung. n = Anzahl Verordnungszeilen**

Aufnahme				Entlassung		
	ATC	Wirkstoff	n	ATC	Wirkstoff	n
1	C07AB07	Bisoprolol	59	B01AC06	Acetylsalicylsäure	70
2	A02BC02	Pantoprazol	55	C03CA04	Torasemid	67
3	B01AC06	Acetylsalicylsäure	54	C07AB07	Bisoprolol	65
4	C09AA05	Ramipril	45	A11CC05	Colecalciferol	64
5	C10AA01	Simvastatin	44	C09AA05	Ramipril	60
6	C03AA03	Hydrochlorothiazid	41	A02BC02	Pantoprazol	48
7	C03CA04	Torasemid	37	C10AA01	Simvastatin	41
8	A11CC05	Colecalciferol	36	H03AA01	Levothyroxin-Natrium	40
9	H03AA01	Levothyroxin-Natrium	33	C03AA03	Hydrochlorothiazid	35
10	C08CA01	Amlodipin	33	C08CA01	Amlodipin	33

**Tabelle 4.7: Am häufigsten verordnete Wirkstoffe (ATC Code) in der Interventionsphase bei Aufnahme und Entlassung. n = Anzahl Verordnungszeilen**

Aufnahme				Entlassung		
	ATC	Wirkstoff	n	ATC	Wirkstoff	n
1	C07AB07	Bisoprolol	67	A11CC05	Colecalciferol	94
2	C03CA04	Torasemid	59	C07AB07	Bisoprolol	73
3	B01AC06	Acetylsalicylsäure	58	C03CA04	Torasemid	70
4	A02BC02	Pantoprazol	52	C09AA05	Ramipril	61
5	A11CC05	Colecalciferol	46	B01AC06	Acetylsalicylsäure	58
6	C09AA05	Ramipril	41	N02BB02	Metamizol-Natrium	53
7	H03AA01	Levothyroxin-Natrium	40	A02BC02	Pantoprazol	50
8	C03AA03	Hydrochlorothiazid	38	C08CA01	Amlodipin	43
9	C08CA01	Amlodipin	35	H03AA01	Levothyroxin-Natrium	40
10	C10AA01	Simvastatin	33	B03BB01	Folsäure	34

#### 4.3.1 Primärer Endpunkt MAI

Der MAI verbesserte sich in beiden Gruppen signifikant von Aufnahme bis Entlassung, sowohl der Gesamt-MAI pro Patient (Verbesserung von  $18 \pm 14$  auf  $12 \pm 10$  ( $p < 0,001$ ) in Kontrollgruppe und von  $20 \pm 14$  auf  $14 \pm 10$  ( $p < 0,001$ ) in Interventionsgruppe) als auch der MAI pro Medikament (Verbesserung von  $2,6 \pm 1,7$  auf  $1,5 \pm 1,0$  ( $p < 0,001$ ) in Kontrollgruppe und von  $2,4 \pm 1,5$  auf  $1,5 \pm 1,0$  ( $p < 0,001$ ) in Interventionsgruppe) (dargestellt in Tabelle 4.8).



**Tabelle 4.8: Medication Appropriateness Index (MAI) und potenziell inadäquate Medikamente in Kontroll- und Interventionsgruppe bei Aufnahme und Entlassung**

		Kontrollgruppe (n = 159)			Interventionsgruppe (n = 152)		
		Aufnahme	Entlassung	P-Wert	Aufnahme	Entlassung	P-Wert
MAI pro Medikament		2,6 ± 1,7	1,5 ± 1,0	<b>&lt; 0,001</b>	2,4 ± 1,5	1,5 ± 1,0	<b>&lt; 0,001</b>
Gesamt-MAI pro Patient		18 ± 14	12 ± 10	<b>&lt; 0,001</b>	20 ± 14	14 ± 10	<b>&lt; 0,001</b>
		Aufnahme (n = 1038)	Entlassung (n = 1197)	P-Wert	Aufnahme (n = 1254)	Entlassung (n = 1438)	P-Wert
<b>MAI Kriterien – Medikationszeilen mit inadäquater Bewertung (%)</b>							
Indikation		17,7	7,8	<b>&lt; 0,001</b>	17,5	10,0	<b>&lt; 0,001</b>
Effektivität		23,8	12,1	<b>&lt; 0,001</b>	21,8	12,9	<b>&lt; 0,001</b>
Dosierung		15,3	12,4	0,050	13,0	8,1	<b>&lt; 0,001</b>
Korrekte Anweisungen		9,2	10,3	0,415	9,4	7,0	<b>0,020</b>
Praktikable Anweisungen		27,9	27,0	0,614	27,7	21,8	<b>&lt; 0,001</b>
Arzneimittel-interaktionen		3,4	2,5	0,225	2,2	1,9	0,611
Interaktion mit Krankheit		12,1	6,9	<b>&lt; 0,001</b>	11,8	7,0	<b>&lt; 0,001</b>
Doppel-medikation		1,1	0,3	<b>0,036</b>	1,1	0,6	0,168
Therapiedauer		18,9	10,1	<b>&lt; 0,001</b>	18,8	12,4	<b>&lt; 0,001</b>
Inadäquate Gesamtbewertung*		60,4	49,2	<b>&lt; 0,001</b>	54,4	42,6	<b>&lt; 0,001</b>
<b>Potenziell inadäquate Medikamente (%)</b>							
Beers		7,7	4,6	<b>0,002</b>	6,1	3,5	<b>0,002</b>
PRISCUS		1,7	1,1	0,191	2,0	1,0	<b>0,027</b>
FORTA-D		1,6	0,6	<b>0,016</b>	1,9	0,5	<b>0,001</b>

Falls nicht anders angegeben, sind die angegebenen Zahlen der Mittelwert ± Standardabweichung. Alle p-Werte < 0,05 werden als signifikant betrachtet und fett gedruckt. \* = inadäquate Bewertung in mindestens eines der neun Kriterien

Auch der Anteil an Medikamenten mit einer inadäquaten MAI-Bewertung (mindestens eines der neun Kriterien inadäquat bewertet) verringerte sich signifikant von Aufnahme bis Entlassung in beiden Gruppen (von 60,4 % auf 49,2 % in der Kontroll- und von 54,4 % auf 42,6 % in der Interventionsgruppe (beides  $p < 0,001$ )) (dargestellt in Tabelle 4.8). In der Kontrollgruppe verbesserten sich die MAI Kriterien *Indikation* (von 17,7 auf 7,8 %,  $p < 0,001$ ), *Effektivität* (von 23,8 auf 12,1 %,  $p < 0,001$ ), *Interaktion mit Krankheit* (von 12,1 auf 6,9 %,  $p < 0,001$ ), *Doppelmedikation* (von 1,1 auf 0,3 %,  $p = 0,036$ ), und *Therapiedauer* (von 18,9 auf 10,1 %,  $p < 0,001$ ), von Aufnahme bis Entlassung signifikant (dargestellt in Tabelle 4.8). In der Interventionsgruppe verbesserten sich zusätzlich die MAI Kriterien *Dosierung* (von 13,0 auf 8,1 %,  $p < 0,001$ ), *Korrekte Anweisung* (von

9,4 auf 7,0 %,  $p = 0,020$ ), und *Praktikable Anweisung* (von 27,7 auf 21,8 %,  $p < 0,001$ ), signifikant von Aufnahme bis Entlassung (siehe Tabelle 4.8).

Die lineare Regressionsanalyse konnte für die adjustierten Modelle keinen signifikanten Effekt für den Gesamt-MAI pro Patient für die Intervention zeigen, jedoch war der Effekt für die Intervention in allen Modellen signifikant für die MAI Kriterien *Dosierung*, *Korrekte Anweisungen* und *Praktikable Anweisungen* (siehe Tabelle 4.9). Ebenso war der Effekt der Intervention auf den Anteil an inadäquaten MAI-Bewertungen (mindestens eines der neun Kriterien inadäquat) signifikant (siehe Tabelle 4.9).

**Tabelle 4.9: Ergebnisse der linearen Regressionsanalyse für den Effekt der Intervention**

	<b>Modell 1</b>	<b>Modell 2</b>	<b>Modell 3</b>	<b>Modell 4</b>
<b>Gesamt-MAI pro Patient</b>	<b>0,115 (0,043)</b>	0,063 (0,215)	0,065 (0,199)	0,056 (0,276)
<b>MAI Kriterien</b>				
Indikation	<b>0,131 (0,022)</b>	0,091 (0,096)	0,099 (0,071)	0,080 (0,146)
Effektivität	0,061 (0,285)	0,050 (0,359)	0,050 (0,354)	0,034 (0,540)
Dosierung	<b>-0,158 (0,006)</b>	<b>-0,166 (0,004)</b>	<b>-0,161 (0,005)</b>	<b>-0,160 (0,006)</b>
Korrekte Anweisungen	<b>-0,138 (0,016)</b>	<b>-0,141 (0,017)</b>	<b>-0,143 (0,016)</b>	<b>-0,134 (0,026)</b>
Praktikable Anweisungen	<b>-0,162 (0,004)</b>	<b>-0,185 (0,002)</b>	<b>-0,178 (0,003)</b>	<b>-0,173 (0,004)</b>
Arzneimittel-interaktionen	-0,034 (0,558)	-0,050 (0,403)	-0,064 (0,282)	-0,068 (0,151)
Interaktion mit Krankheit	0,048 (0,400)	0,041 (0,446)	0,033 (0,538)	0,048 (0,378)
Doppelmedikation	0,060 (0,292)	0,066 (0,232)	0,068 (0,218)	0,072 (0,204)
Therapiedauer	<b>0,118 (0,039)</b>	0,082 (0,140)	0,092 (0,097)	0,080 (0,153)
Inadäquate Gesamtbewertung*	<b>-0,138 (0,015)</b>	<b>-0,139 (0,019)</b>	<b>-0,135 (0,024)</b>	<b>-0,140 (0,021)</b>
<b>Potenziell inadäquate Medikamente</b>				
Beers	-0,054 (0,346)	-0,014 (0,793)	-0,017 (0,758)	-0,017 (0,753)
PRISCUS	-0,035 (0,536)	-0,031 (0,573)	-0,034 (0,541)	-0,030 (0,593)
FORTA-D	-0,040 (0,488)	-0,034 (0,563)	-0,035 (0,561)	-0,057 (0,347)

Gezeigte Werte sind der standardisierte Regressionskoeffizient B und der p-Wert. Alle p-Werte  $< 0,05$  werden als signifikant betrachtet und fett gedruckt. \* = inadäquate Bewertung in mindestens eines der neun Kriterien, CCS = *Charlson Comorbidity Score*, MAI = *Medication Appropriateness Index*. Modell 1 ist unadjustiert. Modell 2 ist adjustiert nach Alter, Geschlecht und entsprechendem Wert bei Aufnahme. Modell 3 ist adjustiert nach Alter, Geschlecht, CCS und entsprechendem Wert bei Aufnahme. Modell 4 ist adjustiert nach Alter, Geschlecht, CCS, Anzahl Medikamente bei Aufnahme und entsprechendem Wert bei Aufnahme.

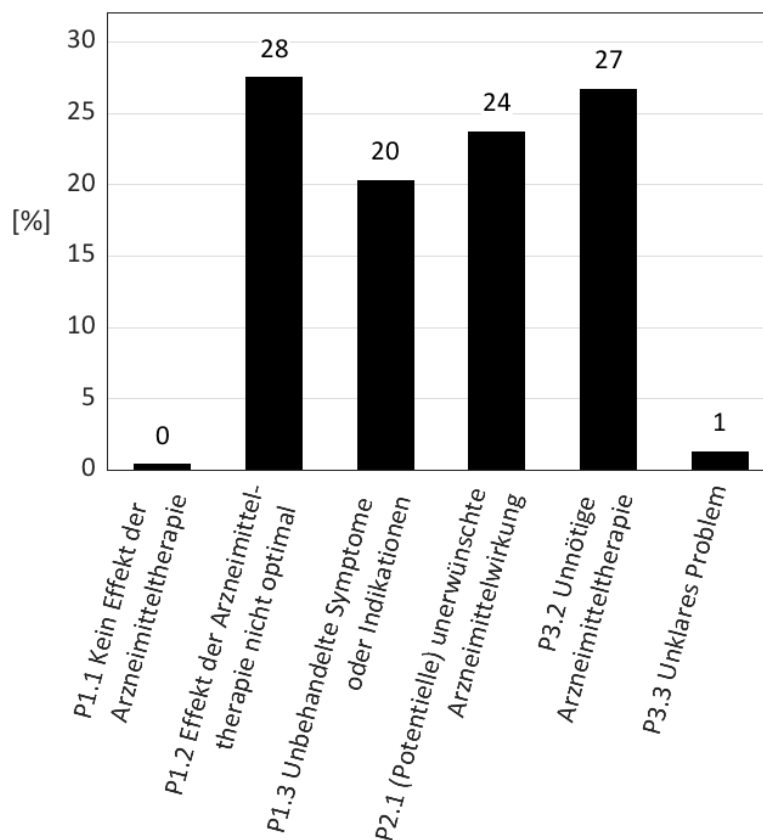
#### 4.3.2 Sekundärer Endpunkt PIM

Der Anteil an PIM nach Beers und FORTA D bewerteten Arzneimitteln verringerte sich in beiden Gruppen signifikant von Aufnahme bis Entlassung (dargestellt in Tabelle 4.8). Der Anteil an Beers Medikamenten verringerte sich in der Kontrollgruppe von 7,7 % auf 4,6 % ( $p = 0,002$ ) und in der Interventionsgruppe von 6,1 % auf 3,5 % ( $p = 0,002$ ). Die Medikamente mit FORTA-D Bewertung

reduzierten sich in der Interventionsgruppe von 1,6 % auf 0,6 % ( $p = 0,016$ ) und in der Kontrollgruppe von 1,9 % auf 0,5 % ( $p = 0,001$ ). Der Anteil an PIM nach PRISCUS reduzierte sich nur in der Interventionsgruppe signifikant von 2,0 % auf 1,0 % der Verordnungszeilen ( $p = 0,027$ ) (dargestellt in Tabelle 4.8). Bei der linearen Regressionsanalyse konnte kein signifikanter Effekt der Intervention auf den Anteil der PIM egal welcher Art gezeigt werden (dargestellt in Tabelle 4.9).

#### 4.3.3 Sekundärer Endpunkt ABP

Während der Interventionsphase wurden 236 ABP bei 104 Patienten (0-9 pro Patient) identifiziert, die in pharmazeutischen Interventionen resultierten. Die ABP betrafen die ‚Arzneimittelwirkung‘ (P1, 48 %,  $n = 114$ ), die ‚Arzneimittelsicherheit‘ (P2.1, 24 %,  $n = 56$ ) und ‚andere Probleme‘ (P3, 28 %,  $n = 66$ ) wie beispielsweise unnötige Arzneimitteltherapie. Die Probleme der Arzneimittelwirkung differenzierten sich auf ‚P1.1 Kein Effekt der Arzneimitteltherapie‘ (0 %,  $n = 1$ ), ‚P1.2 Effekt der Arzneimitteltherapie nicht optimal‘ (28 %,  $n = 65$ ) und ‚P1.3 Unbehandelte Symptome oder Indikationen‘ (20 %,  $n = 48$ ) (dargestellt in Abbildung 4.2). Die anderen Probleme waren sowohl ‚Unnötige Arzneimitteltherapie‘ (P3.2, 27 %,  $n = 63$ ) als auch einzelne ‚Unklare Probleme‘ (P3.3., 1 %,  $n = 3$ ) (siehe Abbildung 4.2).



**Abbildung 4.2: Arzneimittelbezogene Probleme, die pharmazeutische Interventionen auslösten. Klassifiziert nach PCNE V8.01 [109]** PX.X ist die Kategorie des Problems (P). P1.1-P1.3 betreffen die Arzneimittelwirkung, P2.1 die Arzneimittelsicherheit und P3.2-3.3 sind andere Probleme.

Tabelle 4.10 listet beispielhaft ABP für die verschiedenen Problemkategorien auf, die während der Studie aufgetreten sind.

**Tabelle 4.10: Beispiele aus der Interventionsphase für die Problemkategorien nach PCNE V8.01 [109].**

Problem	Beispiel(e)
<b>P1 Arzneimittelwirkung</b>	
P1.1 Kein Effekt der Arzneimitteltherapie	Potenzielle Plasmaspiegelreduktion von Nilotinib durch Interaktion mit Pantoprazol
P1.2 Effekt der Arzneimitteltherapie nicht optimal	1) Interaktionen von zeitgleich angeordneten Arzneimitteln wie beispielsweise Eisen und Ciprofloxacin oder Acetylsalicylsäure und Metamizol 2) Medikamente mit zu niedriger Dosis angeordnet, da entweder mit höherer Dosis indiziert oder vor Aufnahme höhere Dosis in Dauermedikation 3) oraler Sirup in Tropfen verordnet, obwohl Gabe in Millilitern 4) Übertragungsfehler in der Papierkurve führen zu niedrigeren Dosen, z. B. von 1,5 auf 0,5 Tabletten 5) Inhalativa mit 1-0-0 angeordnet, obwohl Standarddosis 2-0-0 ist
P1.3 Unbehandelte Symptome oder Indikationen	1) Keine Colecalciferol und/oder Alendronsäure trotz Osteoporose (teilweise insgesamt fehlend, teilweise bei Aufnahme/durch Vorstation abgesetzt) 2) Schmerzen ohne Behandlung 3) Medikamente bei Aufnahme/Stationswechsel übersehen zu übertragen
<b>P2 Arzneimittelsicherheit</b>	
P2.1 (Potenzielle) unerwünschte Arzneimittelwirkung	1) Interaktionen, die Statinspiegel und damit Rhabdomyolyserisiko erhöhen 2) Doppelverordnungen 3) NSAID bei Niereninsuffizienz 4) akute Blutungen bei Arzneimittelinteraktionen, die die Blutungsneigung verstärken 5) Melperon (= sedierendes Neuroleptikum) morgens gegeben
<b>P3 Andere Probleme</b>	
P3.2 Unnötige Arzneimitteltherapie	1) Medikamente ohne Indikation, z. B. PPI, ACC, Clopidogrel 2) Medikamente mit langer HWZ öfter verordnet als notwendig, z. B. Amlodipin, Bisoprolol mehrmals täglich statt einmal täglich
P3.3 Unklares Problem	Keine Überwachung der Schilddrüsenwerte bei Carbimazoltherapie

#### 4.3.3.1 Wirkstoffe

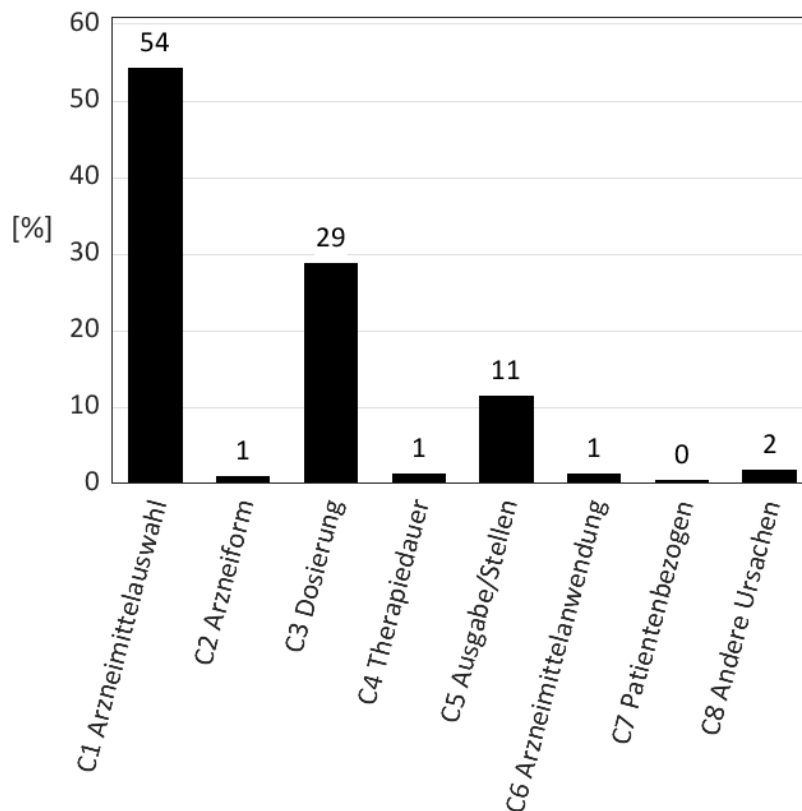
Insgesamt waren 118 verschiedene Wirkstoffe von ABP betroffen. Am häufigsten von ABP betroffene Wirkstoffe waren Amlodipin, Apixaban, Simvastatin und Pantoprazol (siehe Tabelle 4.11).

**Tabelle 4.11: Am häufigsten von arzneimittelbezogenen Problemen betroffene Wirkstoffe (ATC Code)**

	ATC	Wirkstoff	n
1	C08CA01	Amlodipin	13
2	B01AF02	Apixaban	11
3	C10AA01	Simvastatin	11
4	A02BC02	Pantoprazol	11
5	J01FA09	Clarithromycin	9
6	B01AC06	Acetylsalicylsäure	9
7	C07AB07	Bisoprolol	7
8	N02AX51	Tilidin und Naloxon	6
9	A11CC05	Colecalciferol	6
10	N02BB02	Metamizol-Natrium	6

#### 4.3.3.2 Ursachen

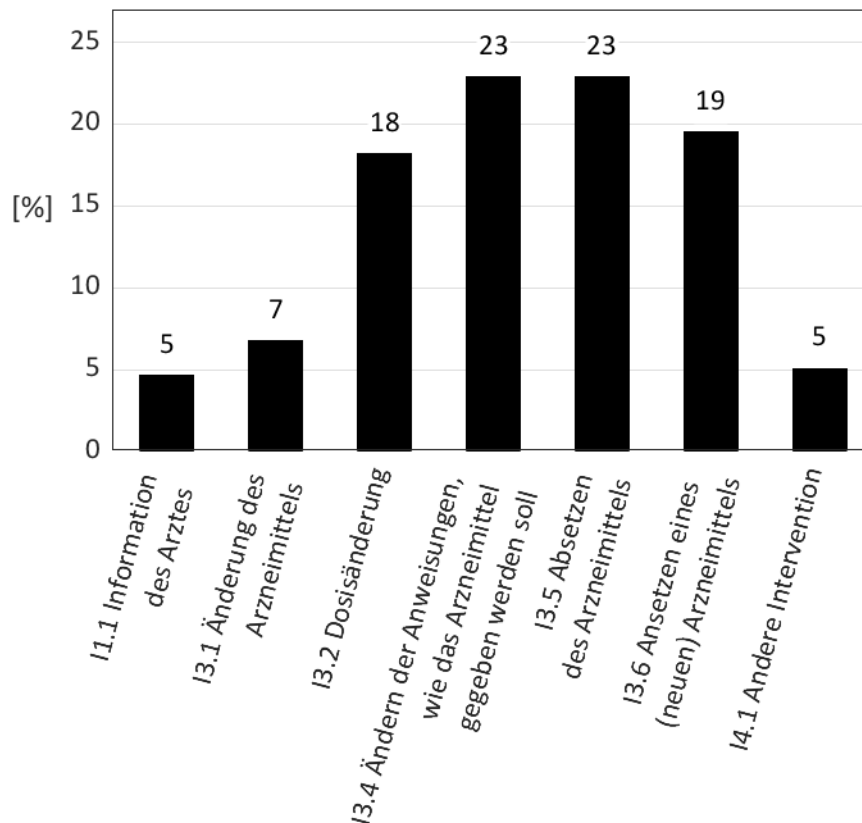
Die Ursachen für ABP lagen am häufigsten in der ‚Arzneimittelauswahl‘ (C1, 54 %, n = 128) und der ‚Dosierung‘ (C3, 29 %, n = 68) (dargestellt in Abbildung 4.3). Weiter aufgeschlüsselt auf die Unterkategorien waren die häufigsten Ursachen für ABP ‚keine Arzneimitteltherapie trotz bestehender Indikation‘ (C1.6, 20 %, n = 46), ‚unpassende Arzneimittelkombination bzw. Kombination aus Arzneimitteln und pflanzlichen Mitteln‘ (C1.4, 13 %, n = 31), ‚Arzneimittel ohne Indikation‘ (C1.3, 11 %, n = 25) und ‚zu häufige Arzneimittelgaben‘ (C3.4, 11 %, n = 26).



**Abbildung 4.3: Ursachen der arzneimittelbezogenen Probleme. Klassifiziert nach PCNE V8.01 [109].**

#### 4.3.3.3 Interventionen

Die häufigsten Vorschläge zum Management der ABP durch die Apothekerin betrafen das ‚Absetzen des Arzneimittels‘ (I3.5, 23 %, n = 54) und ‚Ändern der Anweisungen, wie das Arzneimittel gegeben werden soll‘ (I3.4, 23 %, n = 54) über das ‚Ansetzen eines (neuen) Arzneimittels‘ (I3.6, 19 %, n = 46), und ‚Dosisänderungen‘ (I3.2, 18 %, n = 43) hin zur ‚Änderung des Arzneimittels‘ (I3.1, 7 %, n = 16), der ‚Information des Arztes‘ (I1.1, 5 %, n = 11) und ‚anderen Interventionen‘ (I4.1, 5 %, n = 12) (dargestellt in Abbildung 4.4).

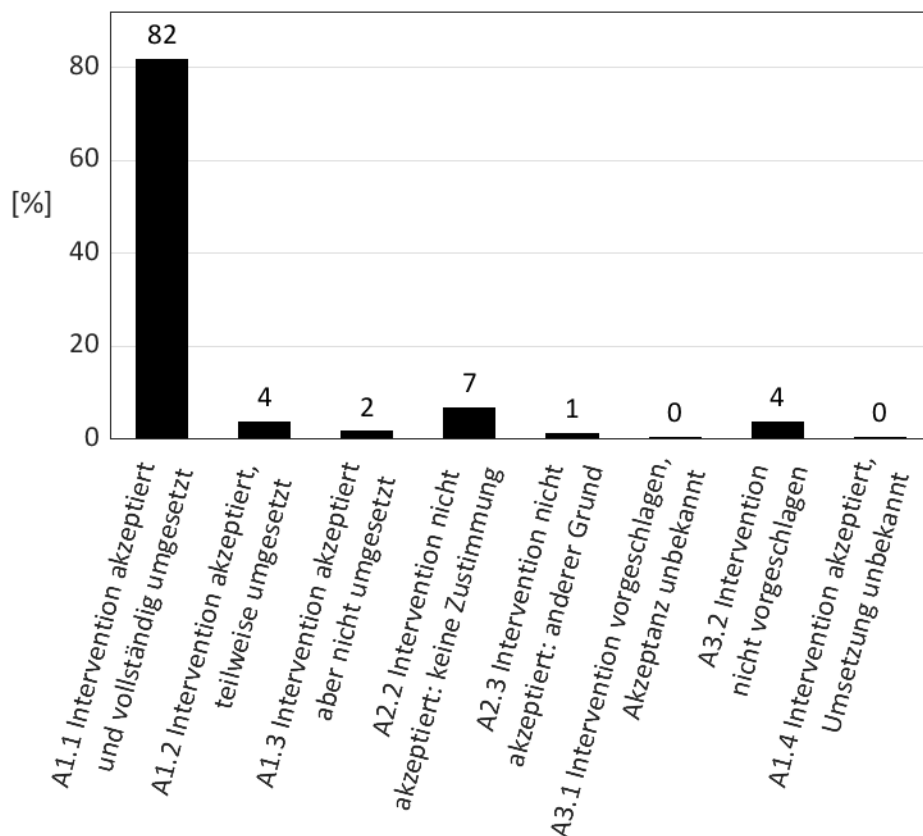


**Abbildung 4.4: Pharmazeutische Interventionen. Klassifiziert nach PCNE V8.01 [109]. IX.X ist die Kategorie der Intervention (I)**

Mit ‚Information des Arztes‘ war gemeint, dass keine direkte Änderung der Arzneimitteltherapie notwendig war, sondern beispielsweise nur eine Überwachung auf mögliche Nebenwirkungen für die die reine Information ausreichte. Andere Interventionen waren unter anderem die Hilfe bei der Beschaffung von Arzneimitteln über Sonderanforderung oder die Empfehlung von Laborwerten, welche für die Überwachung von Arzneimittelwirkungen notwendig waren.

#### 4.3.3.4 Akzeptanz und Ergebnis der PI

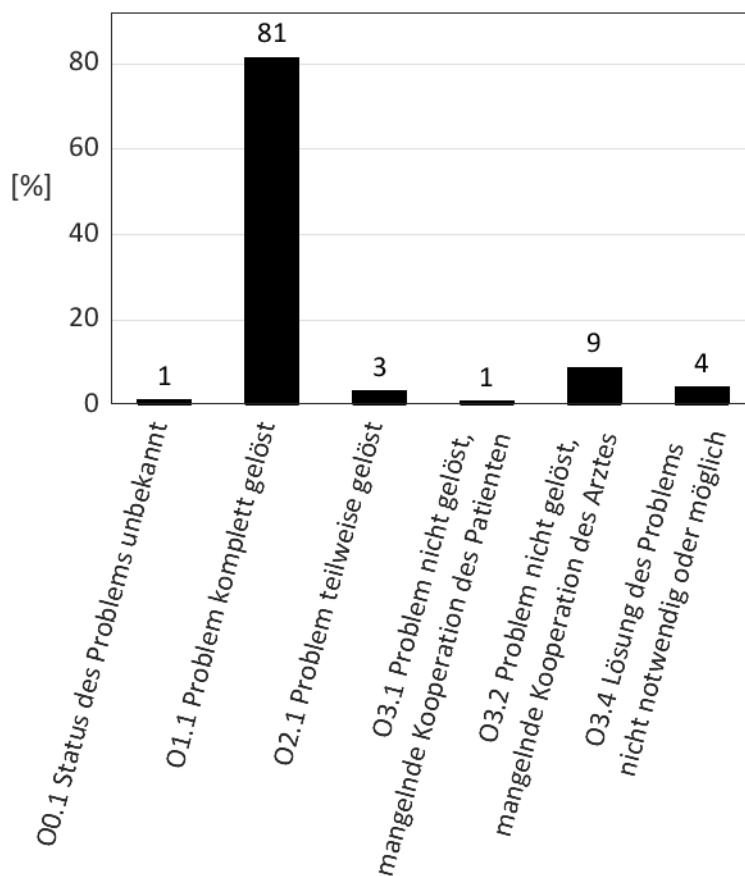
Die pharmazeutischen Interventionen wurden zu 88 % von den Ärzten akzeptiert und zu 86 % ganz oder teilweise umgesetzt (dargestellt in Abbildung 4.5).



**Abbildung 4.5: Akzeptanz der Pharmazeutischen Interventionen klassifiziert nach PCNE V8.01 [109].**

Damit konnten 85 % der pharmazeutischen Interventionen ganz oder teilweise gelöst werden (O1.1 und O1.2, dargestellt in Abbildung 4.6). In 4 % der Fälle war es nicht möglich oder notwendig, das ABP zu lösen (O3.4). Dies war beispielsweise der Fall, wenn ein potenziell interagierendes Medikament sowieso pausiert war oder es ausreichte auf eine mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW) zu überwachen ohne direkt die Therapie anzupassen. In 1 % war es unklar, ob das ABP gelöst wurde (O0.1) und bei einem weiteren Prozent verweigerte der Patient eine Änderung der Medikation (O3.1). Weitere 9 % der pharmazeutischen Interventionen wurden nicht umgesetzt, weil sie entweder zwar vom Arzt akzeptiert wurden, dann aber nicht umgesetzt wurden (A1.3, 2 %) oder die vorgeschlagene Intervention direkt nicht akzeptiert wurde (A2.2, 7 %) (O3.2, dargestellt in den Abbildungen 4.5 und 4.6).



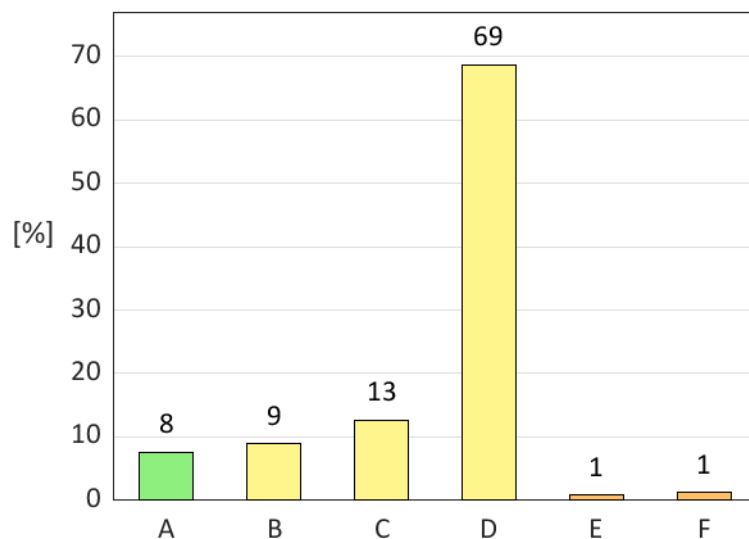


**Abbildung 4.6: Umsetzung der Pharmazeutischen Interventionen klassifiziert nach PCNE V8.01 [109].**

#### 4.3.3.5 Medikationsfehler

Von den dokumentierten ABP waren 90 % ( $n = 213$ , eventuelle Diskrepanzen zu 100 % wegen Rundungsfehlern) tatsächliche Medikationsfehler nach der NCC MERP Klassifikation, die jedoch zu keinem Schaden beim Patienten führten (NCC MERP Kategorien B, C und D in Abbildung 4.7) [111]. Davon waren 9 % ( $n = 21$ ) der NCC MERP Kategorie B zuzuordnen, da der Medikationsfehler den Patienten nicht erreichte. In 13 % ( $n = 30$ ) der Fälle erreichte der Fehler den Patienten, hatte jedoch keine negativen Auswirkungen und es benötigte auch keine weitere Intervention, um Schaden beim Patienten zu vermeiden (NCC MERP Kategorie C). Mit 69 % ( $n = 162$ ) war der Großteil der Medikationsfehler in der NCC MERP Kategorie D, das heißt der Medikationsfehler erreichte den Patienten und benötigte Monitoring oder Intervention wie z. B. Änderung der Arzneimitteltherapie, um Schaden beim Patienten zu vermeiden. In 8 % ( $n = 18$ ) der Fälle wurden die ABP nicht als tatsächliche Fehler, sondern als Umstände klassifiziert, die das Potential haben, dass Fehler entstehen (NCC MERP Kategorie A). Nur 2 % ( $n = 5$ ) der ABP waren Fehler, die zu vorübergehenden

Schaden für den Patienten führten (NCC MERP Kategorie E (1 %, n = 2) und F (1 %, n = 3)). Beispiele für ABP in den einzelnen Fehlerkategorien sind in Tabelle 4.12 aufgeführt.



**Abbildung 4.7:** Anteil der arzneimittelbezogenen Probleme nach NCC MERP Kategorien [111] wie in Tabelle 4.4 dargestellt. Die Kategorien reichen von A ‚Umstände oder Ereignisse, die potenziell Fehler verursachen können‘ über C ‚Fehler, der den Patienten erreicht hat, aber nicht zu Schaden führte‘ bis zu F ‚Fehler, der zu vorübergehendem Schaden beim Patienten geführt hat und einen neuen oder verlängerten Krankenhausaufenthalt notwendig machte‘.

**Tabelle 4.12:** Beispiele aus der Interventionsphase für arzneimittelbezogene Probleme, die den jeweiligen NCC MERP Kategorien zugeordnet wurden

Kategorie	Beispiel für arzneimittelbezogene Probleme
A	Gleichzeitig Apixaban und Clarithromycin in Kurve verordnet. Interaktion führt potenziell zu Apixaban Überdosierung. Apixaban war jedoch sowieso pausiert. Interaktion wäre nur bei Wiederbeginn der Apixabantherapie relevant geworden.
B	Pantoprazol und Omeprazol bzw. Tilidin und Tramadol beide angeordnet. Anordnung wurde jedoch auf pharmazeutische Intervention hin vor der tatsächlich doppelten Gabe korrigiert.
C	Amlodipin mit langer HWZ mehrmals täglich gegeben, obwohl einmal tägliche Gabe ausreichend ist
D	Timolol-Augentropfen von Aufnahmemedikation nicht in Kurve übernommen. Sitagliptin zu hoch dosiert bei Niereninsuffizienz des Patienten.
E	Patient hat Schmerzen, jedoch kein Schmerzmittel verordnet.
F	Patient wurde mit akuter Blutung stationär aufgenommen und nahm Medikamente ein, die Blutungsneigung verstärken

## 4.4 Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass ein Apotheker zusätzlich im multiprofessionellen Team auf einer akutgeriatrischen Station die Verordnungsqualität und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS), insbesondere korrekte Dosierung sowie korrekte und praktische Anweisungen zur Arzneimittelgabe, signifikant verbessert. Die pharmazeutischen Interventionen wurden gut akzeptiert und von den Ärzten umgesetzt.

### 4.4.1 Diskussion der Ergebnisse

Die Gruppen waren in Größe, Geschlechterverteilung, Morbidität der Patienten und Unabhängigkeit in den Aktivitäten des täglichen Lebens vergleichbar, obwohl die Studie nicht randomisiert war. Auch der Gesamt-MAI bei Aufnahme war bei beiden Gruppen ähnlich. Die Gruppen unterschieden sich im Alter und in der Anzahl der Medikamente bei Aufnahme, wobei bei beiden Faktoren die Interventionsgruppe schlechter abschnitt, also älter war und mehr Medikamente einnahm. Ein Grund hierfür könnte sein, dass während des Interventionszeitraums die akutgeriatrische Station in der Klinik gut etabliert war, während sie während der Kontrollphase noch neu war und eventuell noch nicht so viele geriatrische Patienten von anderen Stationen überwiesen wurden.

Auch wenn der Gesamt-MAI sich zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe nicht statistisch signifikant verbesserte, passen die Ergebnisse zu mehreren Studien in Europa, die MAI Veränderungen durch pharmazeutische Interventionen untersuchten [77]. Die statistisch signifikanten Verbesserungen in den MAI Kriterien *Dosierung*, *Korrekte* und *Praktikable Anweisungen* spiegeln die pharmazeutische Expertise wider, die Apotheker in einem multiprofessionellen Team einbringen. Schließlich gehört es zum pharmazeutischen Fachwissen, ob ein Medikationsplan so praktikabel ist und ob die Dosierungen korrekt und an die jeweiligen Organfunktionen angepasst sind. Andere pharmazeutische Kriterien wie *Arzneimittelinteraktionen* und *Doppelmedikation* hatten schon bei Aufnahme nur einen sehr geringen Anteil mit inadäquater Bewertung, weshalb der Effekt der Intervention womöglich nicht sichtbar war. Ein weiterer Grund, warum der Gesamt-MAI nicht signifikant verbessert wurde, ist eventuell die Gewichtung der MAI Kriterien (siehe Tabelle 4.1). Kriterien wie *Indikation* und *Effektivität*, die sich schon in der Kontrollgruppe verbessert haben, werden mit 3 Punkten und damit höher bewertet als Kriterien wie *Dosierung*, *Korrekte Anweisungen* (je 2 Punkte) und *Praktikable Anweisungen* (1 Punkt). Hierfür spricht auch, dass sich der Anteil an inadäquat bewerteten Medikamenten, in welchen die Gewichtung nicht einfließt, signifikant verbessert hat. Eine andere, kürzlich publizierte Studie in Deutschland konnte eine signifikante Verbesserung des Gesamt-MAI zeigen, hatte aber auch

einen höheren Gesamt-MAI pro Patient bei Aufnahme und bewertete *Indikation* niedriger als die ursprüngliche Anweisung [75]. Außerdem war der Gesamt-MAI bei Aufnahme in Kontroll- und Interventionsgruppe unterschiedlich und die MAI Verbesserung wurde nicht nach anderen Variablen adjustiert [75]. Diese Studie verwendete außerdem eine unveröffentlichte Methode, um den MAI zu berechnen, sodass die Ergebnisse nicht verglichen werden können [75].

Der Anteil an PIM wurde für alle untersuchten Listen in beiden Gruppen von Aufnahme bis Entlassung reduziert. Die Intervention zeigte hier keinen zusätzlichen Effekt. Dies bestätigt die Ergebnisse anderer Studien mit geriatrischen Patienten [89]. Dass es bei allen Gruppen und Listen zu Verbesserungen während des stationären Aufenthaltes kam, zeigt, dass es trotzdem wichtig ist, auf PIM zu prüfen. Dies ist im ambulanten Bereich vermutlich nicht (ausreichend) geschehen ist.

Die guten Ergebnisse für MAI und PIM in der Kontrollgruppe zeigen die gute medizinische Versorgung durch das multiprofessionelle Team auf der akutgeriatrischen Station bereits ohne Apotheker, bei der sich der längere Krankenhausaufenthalt und der spezielle geriatrische Fokus im Vergleich zur normalen Behandlung auszahlen. Die Ärzte in der Studie waren ausgebildete Geriater bzw. Ärzte in Ausbildung, um Geriater zu werden, und waren daher speziell in geriatrischer Pharmakotherapie geschult. Der Effekt eines Apothekers sollte in anderen medizinischen Bereichen, die in geriatrischer Polypharmazie nicht geschult sind, dementsprechend noch höher sein.

Die ABP in der Studie waren sowohl prästationäre Medikationsfehler, die bereits bei Aufnahme auf die akutgeriatrische Station vorhanden waren und ihren Ursprung im ambulanten Bereich oder auf der vorherigen Station hatten, als auch stationäre Medikationsfehler, die erst auf der Station entstanden sind. Die Medikamente, die am häufigsten fehlten, waren Alendronsäure und Colecalciferol trotz der bestehenden Indikation Osteoporose. Diese Medikationsfehler wurden zum Großteil schon vor der Behandlung auf der akutgeriatrischen Station gemacht. Ebenso war das Medikament, das am häufigsten ohne Indikation verordnet wurde, Pantoprazol, welches ebenso häufig schon vor Verlegung auf die akutgeriatrische Station angesetzt wurde.

Die hohe Akzeptanz der pharmazeutischen Interventionen (88 %) zeigt die klinische Relevanz der ABP und gute interprofessionelle Zusammenarbeit auf Station. Der Kontakt und die Zusammenarbeit zwischen der Apothekerin und dem restlichen Team der Station wurde bereits vor der Studie etabliert, sodass zu Beginn der Studie das Vertrauensverhältnis schon vorhanden war. Dieses Ergebnis wird auch durch eine andere Studie bestätigt, die die Zufriedenheit von Ärzten mit einem ähnlichen Service für geriatrische Patienten in Belgien evaluiert [67]. Ärzte waren in

dieser Studie mit dem Service der Apotheker sehr zufrieden und der Service wurde als klinisch relevant und zeitsparend wahrgenommen [67]. Auch in anderen Studien ist die Akzeptanz der pharmazeutischen Interventionen höher je besser der Apotheker im Team integriert ist [96].

Die Auswertung der pharmazeutischen Interventionen nach der Medikationsfehlerkategorisierung des NCC MERP ergab, dass die pharmazeutischen Interventionen meist präventiv wirkten und die meisten Fehler nicht zum Schaden beim Patienten führten. Alle Fehler der Kategorie F waren ursprünglich aus dem ambulanten Bereich und verursachten die initiale Krankenhauseinweisung, beispielsweise weil eine akute Blutung durch den Medikationsfehler verursacht oder verschlechtert wurde.

#### 4.4.2 Stärken und Schwächen

Diese Studie hat mehrere Stärken und Schwächen. So hat sie kein randomisiertes Design, da dies bei nur einer geriatrischen Station in der Klinik, welche nur von einem medizinischen Team betreut wird, nicht möglich ist. Das gewählte Vorher-Nachher-Design der Studie war hier die bestmögliche Alternative. Zweitens sind die MAI Bewertungen stets subjektiv. Da sie jedoch von der gleichen Apothekerin für alle Verordnungen durchgeführt wurden, wäre ein eventuell vorhandenes Bias durch die bewertende Apothekerin demzufolge konsistent über alle Gruppen und Zeitpunkte. Zusätzlich wurde ein Teil der MAI Bewertungen durch eine zweite Apothekerin validiert. Drittens wurde keine Nachverfolgung nach Entlassung durchgeführt, um den langfristigen Effekt der Intervention zu evaluieren, da dies bei der retrospektiven Auswertung nicht möglich war. Schließlich ist auch der NCC MERP zu einem gewissen Grad subjektiv und überschätzt möglicherweise Schäden des Patienten. Um dies zu verhindern, wurde bei unklarer Lage vorsichtshalber die bessere Bewertung gewählt und Schäden wurden nur als solche klassifiziert, wenn diese auch in der Patientenakte dokumentiert waren. Alle ABP mit einer NCC MERP Klassifikation mit Schäden am Patienten wurden außerdem durch eine zweite Apothekerin überprüft. Trotz der teilweise subjektiven Einschätzung von MAI, PCNE und NCC MERP bieten diese Instrumente und die PIM-Listen eine gute Möglichkeit, die Verordnungsqualität so objektiv wie möglich zu bewerten, und sind gängige Instrumente in ähnlichen Studien. Eine weitere Stärke der Studie ist die Etablierung der Stationsapothekerin vor der Interventionsphase, sodass sie bereits in das Stationsteam und die Abläufe eingebunden war. Außerdem wurde die Verbesserung des MAI auf verschiedene Faktoren adjustiert und nicht nur die Verbesserung innerhalb der einzelnen Gruppen betrachtet.

#### 4.4.3 Schlussfolgerung

In dieser Studie konnte kein Effekt auf den Gesamt-MAI pro Patient durch den Apotheker auf Station gezeigt werden, jedoch verbesserten sich die MAI Kriterien *Dosierung*, *Korrekte* und *Praktikable Anweisungen* signifikant durch die Intervention. Auch der Anteil an inadäquaten MAI Bewertungen (mindestens eine von neun Bewertungen inadäquat) verringerte sich in Interventionsgruppe signifikant. Der Ansatz dieser Studie ermöglicht somit die Reduktion von Arzneimittelrisiken und führt zur Verbesserung der Verordnungsqualität von geriatrischen stationären Patienten.

## 5 Entwicklung eines Scores zur Ermittlung der anticholinergen Belastung

### 5.1 Einführung und Zielsetzung

Wie in Kapitel 1 ausgeführt, gehören anticholinerge Arzneimittel zu den potenziell problematischen Arzneimitteln in der Geriatrie und sind somit ein Bereich auf den ein spezieller Fokus bezüglich der Arzneimitteltherapie geriatrischer Patienten gelegt werden sollte. Weltweit gibt es über 100 verschiedene Arzneimittel mit anticholinergen Wirkungen sowie zahlreiche Listen und Rechenhilfsmittel, um diese Arzneimittel zu identifizieren und beurteilen [42, 43, 112-127]. Die Auswahl der anticholinergen Arzneimittel unterscheidet sich in den verschiedenen Veröffentlichungen und ist abhängig von der jeweiligen Studienpopulation, Methode, dem Land und dem Setting der Studie. Die verschiedenen und sich teilweise widersprechenden Listen und Hilfsmittel machen die Nutzung in der Praxis kompliziert.

Mit dem abschließenden Projektteil dieser Dissertation sollte ein Score für anticholinerge Belastung (ACB) entwickelt werden, der speziell zur einfachen Nutzung im deutschen Gesundheitssystem geeignet ist und deutschen Ärzten bei der Identifikation von anticholinergen Arzneimitteln und der Reduktion dieser bei geriatrischen Patienten hilft.

Dazu waren drei individuelle Schritte notwendig, auf die in diesem Kapitel eingegangen werden soll:

- (1) eine systematische Literatursuche zur Identifizierung bereits veröffentlichter Listen mit anticholinergem Belastung
- (2) Zusammenfassung der unter (1) identifizierten Listen und Angleich an in Deutschland verfügbare Arzneimittel
- (3) Testung der Zusammenfassung in einer retrospektiven Erhebung auf der Akutgeriatrie

### 5.2 Methoden

#### 5.2.1 Identifikation bereits veröffentlichter ACB Listen

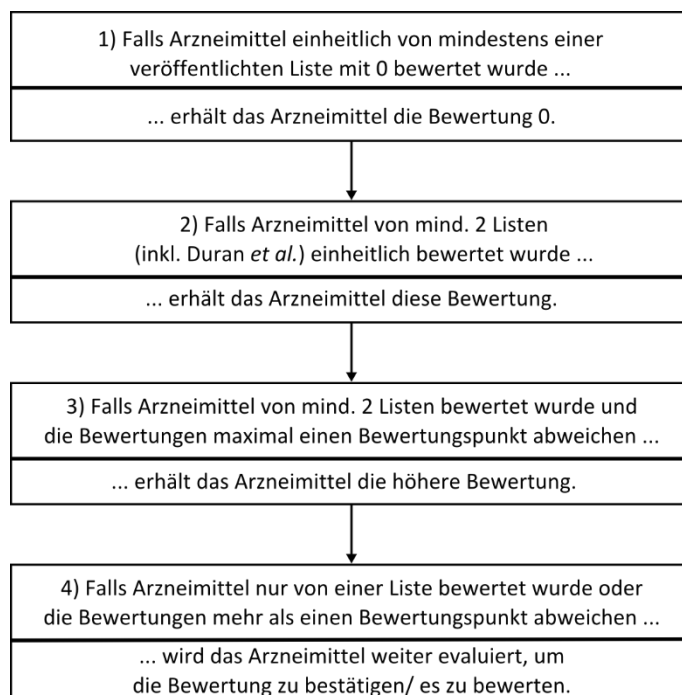
Zur Identifikation von bereits veröffentlichten Hilfsmitteln wurde eine Suche in der Literaturdatenbank PubMed® nach systematischen Reviews über Hilfsmittel, die ACB quantifizieren, durchgeführt. Die verwendeten Suchbegriffe lauteten: „review AND anticholinergic burden AND (scale OR list OR tool)“. Die Suche wurde am 1. Dezember 2016 durchgeführt und nicht zeitlich eingeschränkt. Es wurden alle Veröffentlichungen ausgeschlossen, die keine systematischen

Reviews über Hilfsmittel zur Quantifizierung von anticholinenger Belastung waren und die nicht auf Englisch veröffentlicht wurden.

### 5.2.2 Zusammenfassen der ACB Listen

Die eingeschlossenen ACB-Hilfsmittel wurden zusammengefasst und auf in Deutschland zugelassene Arzneimittel reduziert [43, 114-118, 120]. Für Boustani *et al.* wurde ein aktuelles Update verwendet [43, 128]. Die meisten der eingeschlossenen ACB-Hilfsmittel stuften die Arzneimittel in Kategorien von 0 bis 3 ein, wobei 0 für keine, 1 für schwache, 2 für mittlere und 3 für starke anticholinerge Wirkung steht. Bei Ancelin *et al.* wurden die Bewertungen von 0 bis 4 parallel der Herangehensweise von Duran *et al.* auf 0 bis 3 geändert [112, 118]. Bezüglich der Darreichungsform wurden alle topischen und nasalen Arzneimittel sowie Arzneimittel zur Anwendung am Auge oder Ohr ausgeschlossen und nur orale, parenterale, inhalative und transdermale Arzneimittel eingeschlossen, da diese am wahrscheinlichsten für systemische anticholinerge Effekte verantwortlich sind [129].

Da die eingeschlossenen ACB-Hilfsmittel nicht alle übereinstimmten, wurde der Algorithmus in Abbildung 5.1 verwendet, um ein einheitliches Bewertungssystem zu generieren.



**Abbildung 5.1: Entscheidungsalgorithmus für die Bewertung der Arzneimittel.** Abbildung auf Englisch bereits veröffentlicht in [130].

Hierbei wurden alle Arzneimittel, welche einheitlich von mindestens einer der verwendeten ACB Listen ohne anticholinerge Effekte eingestuft wurden, auch von uns ohne anticholinerge Effekte



eingestuft. Für eine einheitliche Bewertung mit anticholinergen Effekten musste diese Bewertung durch mindestens zwei veröffentlichte Listen erfolgt sein, um ohne weitere Evaluation übernommen zu werden. Wenn die Bewertung eines Arzneimittels nur um einen Bewertungspunkt zwischen den verschiedenen Veröffentlichungen abwich, wurde die höhere Bewertung übernommen, um die ACB nicht zu unterschätzen. Alle Arzneimittel, die nach diesem Entscheidungspfad übrigblieben, weil sie nur von einer Veröffentlichung mit anticholinergen Effekten eingestuft wurden oder widersprüchliche Bewertungen aufwiesen, wurden weitergehend evaluiert.

Bei allen Arzneimitteln, bei denen aufgrund unklarer Einteilung eine weitere Evaluation notwendig war, wurde der Wirkmechanismus und die unerwünschten Arzneimittelwirkungen (UAW) aus der Fachinformation und aus der Drugdex® Monografie des Arzneimittels extrahiert. Drugdex® ist eine Datenbank mit detaillierten Arzneimittelmonografien, welche von Experten gepflegt wird. Diese Daten sowie die bereits veröffentlichten ACB Bewertungen bildeten die Grundlage für die Diskussion zwischen einem Geriater und zwei klinischen Apothekerinnen des LMU Klinikums. Aus dieser Diskussion entstand ein finaler ACB Score.

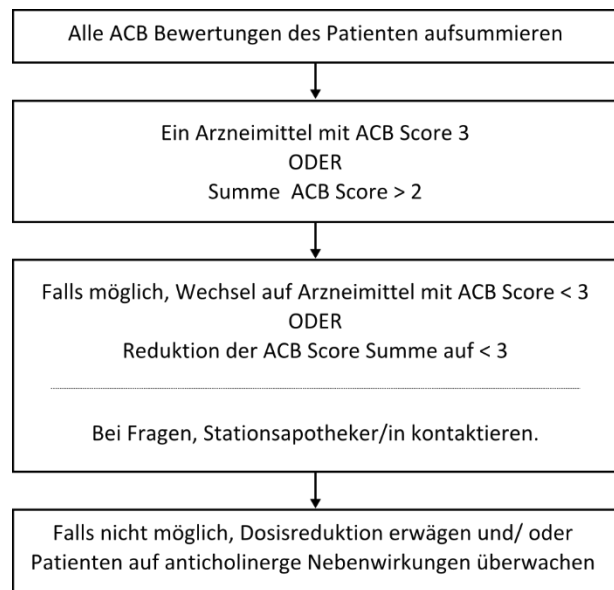
Außerdem wurden alle Arzneimittel nach der Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen (ATC) Klassifikation der Weltgesundheitsorganisation kodiert. Bei Diskrepanzen bei der Bewertung innerhalb einer Medikamentenklasse wurden diese Bewertungen noch einmal genauer evaluiert.

### 5.2.3 Retrospektive Analyse auf akutgeriatrischer Station

Schließlich wurde eine retrospektive Analyse auf der akutgeriatrischen Station des LMU Klinikums durchgeführt, um die entstandene Liste (wie beschrieben unter 5.3.2) unter Realbedingungen zu testen. Hierbei wurden für zwei 6-Wochen Perioden die Aufnahme- und Entlassmedikation aller konsekutiven Patienten analysiert. Falls hierbei neue, noch unbewertete Arzneimittel identifiziert wurden, wurden diese genauso beurteilt wie Arzneimittel mit widersprüchlicher Bewertung und anschließend in die Bewertungsliste mit aufgenommen. Mit der finalen Medikamentenliste wurde eine Karte im Kitteltaschenformat erstellt, die

- die anticholinergen Arzneimittel,
- Informationen zu anticholinergen UAW und
- Empfehlungen, wie ACB beurteilt und mit einer hohen ACB umgegangen werden sollte, enthielt.

Diese Empfehlungen basierten auf den Empfehlungen von Boustani *et al.* und sind in Abbildung 5.2 dargestellt. [43].



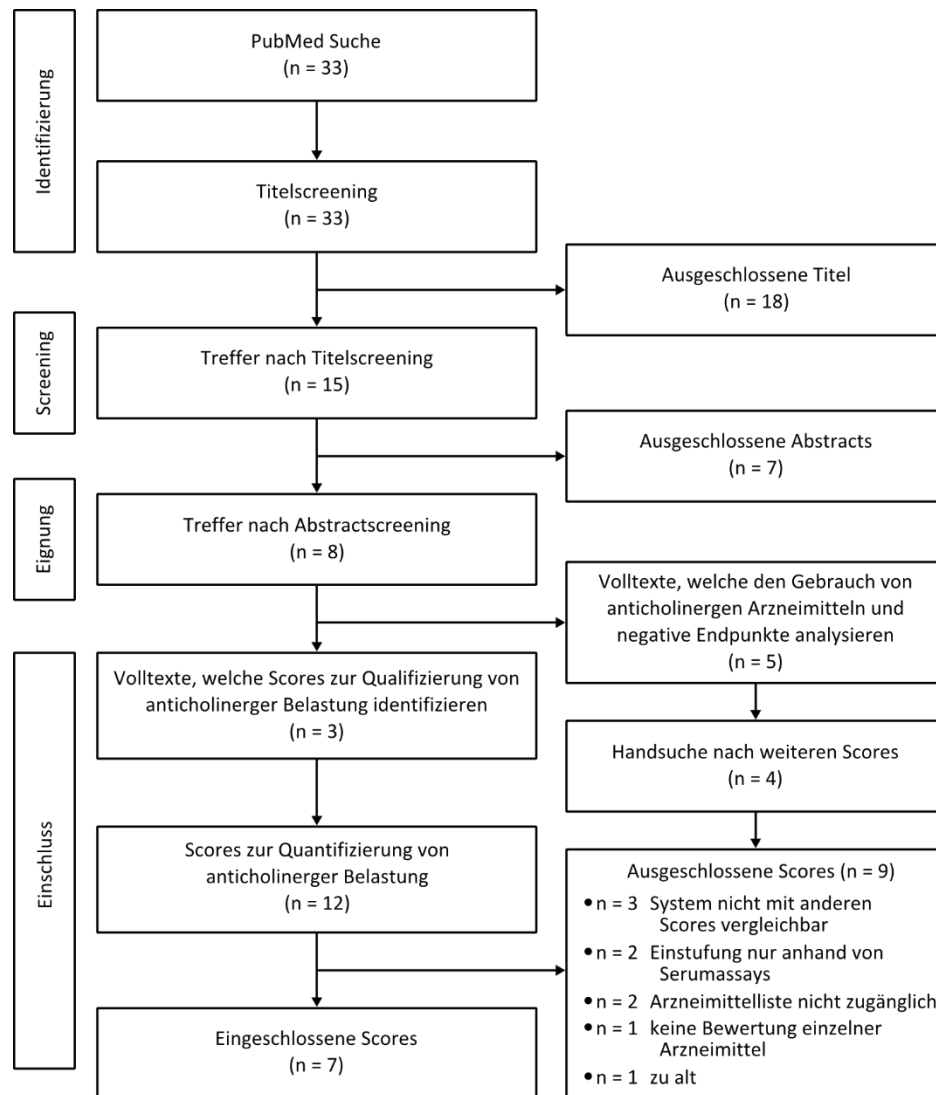
**Abbildung 5.2: Empfehlung für Umgang mit ACB Score nach [43].** Abbildung auf Englisch bereits veröffentlicht in [130].

Dabei werden alle ACB Scores der einzelnen Medikamente eines Patienten aufaddiert, um die ACB eines Patienten zu ermitteln. Erhält der Patient ein Medikament mit einem ACB Score von 3 oder ist die Summe der ACB 3 oder größer, sollte möglichst auf andere Medikamente gewechselt werden, um die ACB auf einen Wert von kleiner als 3 zu ändern.

## 5.3 Ergebnisse

### 5.3.1 Identifikation bereits veröffentlichter ACB Listen

Das Ergebnis der Literatursuche und das folgende Screening sowie die Identifikation der relevanten Literatur sind in Abbildung 5.3 dargestellt.



**Abbildung 5.3: PRISMA-Flussdiagramm [79] der Literaturrecherche.** Abbildung auf Englisch bereits veröffentlicht in [130].

Insgesamt wurden so drei systematische Reviews eingeschlossen [44, 112, 131], die insgesamt zwölf Hilfsmittel zur ACB Quantifizierung präsentierten [43, 114-120, 126, 127, 132, 133]. Hiervon wurden fünf Hilfsmittel wieder ausgeschlossen, da das Bewertungssystem nicht mit anderen Hilfsmitteln vergleichbar war [127, 133], das Hilfsmittel überholt war [132], bereits ein Update des Bewertungssystems veröffentlicht wurde, welches wiederum eingeschlossen wurde [126] oder die Bewertung nur auf den Ergebnissen von Serumassays beruht [119]. In Metaanalysen konnte keine Assoziation zwischen anticholinengerer Serumaktivität und anticholinenger Wirkungen gezeigt werden [134]. Im Gegensatz dazu zeigten Literaturübersichten und Metaanalysen die Assoziation zwischen anticholinergen Bewertungsscores, die auf Experteneinschätzung basieren, und anticholinenger Wirkung [41-45, 121].

Außerdem wurden ausgeschlossene Reviews, welche die Assoziation von anticholinergen Arzneimitteln bzw. ACB und negativen Patientenendpunkten untersuchten, gescreent, ob dort relevante Hilfsmittel erwähnt wurden [42, 113, 121, 135, 136]. Aus diesen ausgeschlossenen Veröffentlichungen wurden vier weitere Hilfsmittel identifiziert, die jedoch alle aus den folgenden Gründen nicht eingeschlossen werden konnten.

- n = 2 Trotz Kontaktaufnahme mit Autoren Arzneimittelliste nicht zugänglich [122, 125]
- n = 1 Bewertungssystem nicht vergleichbar mit anderen Listen [123]
- n = 1 Beurteilung von Gesamtmedikation der Patienten, nicht von einzelnen AM [124]

### 5.3.2 Zusammenfassen der ACB Listen

Die Zusammenfassung der eingeschlossenen Listen [114-118, 120, 128] ergab 689 Arzneimittel, von denen 545 in Deutschland erhältlich sind. Ausgeschlossene internationale Arzneimittel sind in Anhang 4 aufgeführt. Weitere 67 Arzneimittel wurden ausgeschlossen, da sie spezifisch für topische, nasale, ophthalmologische oder otologische Anwendung oder als Arzneimittelkombination statt als Einzelarzneimittel bewertet wurden. Diese Arzneimittel sind in Anhang 5 aufgeführt.

Die verbleibenden, eingeschlossenen 481 Arzneimittel wurden nach dem in Abbildung 5.1 dargestellten Algorithmus bewertet. Insgesamt wurden so 331 Arzneimittel ohne anticholinergen Effekt (ACB Score = 0) bewertet, 77 Arzneimittel mit schwachem anticholinergem Effekt (ACB Score = 1), 10 Arzneimittel mit mittlerem anticholinergem Effekt (ACB Score = 2) und 25 Arzneimittel mit starkem anticholinergem Effekt (ACB Score = 3). Diese sind in Tabelle 5.1 dargestellt. Arzneimittel, die ohne anticholinergen Effekt bewertet wurden, sind in Anhang 6 aufgeführt.

**Tabelle 5.1: Anticholinerge Arzneimittel mit übereinstimmender Bewertung durch veröffentlichte Listen.**

Arzneimittel sind nach ihrer Bewertung und dann alphabetisch sortiert. NB: Tabelle geht über 3 Seiten. Tabelle auf Englisch bereits veröffentlicht in [130].

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
<b>Schwache anticholinerge Effekte ACB Score 1</b>									
Ampicillin	J01CA01	1							0 oder 1
Aripiprazol	N05AX12						0	1	
Atenolol	C07AB03	0			1	0	0	1	0
Azathioprin	L04AX01	1							0 oder 1
Benazepril	C09AA07	0			1				0 oder 1
Betaxolol	C07AB05				1		0		0 oder 1
Bisacodyl	A06AB02	0					1		0 oder 1
Bromocriptin	N04BC01	1				0			schwach (1-2)
Bupropion	N06AX12	0			1			1	0 oder 1
Captopril	C09AA01	1				0	0	1	0 oder 1
Celecoxib	M01AH01	0					1		0 oder 1
Chlordiazepoxid	N05BA02	1			1				schwach (1-2)
Chlorthalidon	C03BA04	1					0	1	0 oder 1
Ciclosporin	L04AD01	1							0 oder 1
Citalopram	N06AB04	0				1	1		schwach (1-2)
Clindamycin	J01FF01	1							0 oder 1
Clonazepam	N03AE01	1					1		schwach (1-2)
Dexamethason	H02AB02	1					0		0 oder 1
Dextromethorphan	R05DA09	0			1				0 oder 1
Diazepam	N05BA01	1			1	1	1	1	schwach (1-2)
Digitoxin	C01AA04	1				1			schwach (1-2)
Diltiazem	C08DB01	1					0		0 oder 1
Dipyridamol	B01AC07	1				0		1	0 oder 1
Domperidon	A03FA03						1		schwach (1-2)
Entacapon	N04BX02	0		1					schwach (1-2)
Escitalopram	N06AB10	0					1		0 oder 1
Famotidin	A02BA03	1					0		0 oder 1
Fentanyl	N02AB03	1						1	schwach (1-2)
Flunitrazepam	N05CD03					1			0 oder 1
Fluoxetin	N06AB03	1			1	1	1		schwach (1-2)
Flurazepam	N05CD01	1							0 oder 1
Fluvoxamin	N06AB08	1				1	1	1	schwach (1-2)
Gentamicin	J01GB03	1							0 oder 1
Guaifenesin	R05CA03	0			1				0 oder 1
Hydralazin	C02DB02	1					0	1	0 oder 1
Hydrocortison	H02AB09	1						1	0 oder 1
Isosorbiddinitrat	C01DA08	1				0	0		0 oder 1
Isosorbid-mononitrat	C01DA14	1					0		0 oder 1
Ketorolac	M01AB15				1				schwach (1-2)
Lansoprazol	A02BC03	0				1	0		0 oder 1

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Levodopa	N04BA01	0		1	1	0	0 oder 1		0 oder 1
Lithium	N05AN01	0					1		schwach (1-2)
Lorazepam	N05BA06	1							0 oder 1
Metformin	A10BA02	0					1		0 oder 1
Methotrexat	L04AX03	0					1		0 oder 1
Methylprednisolon	H02AB04	1					0		0 oder 1
Metoprolol	C07AB02	0			1	0	0	1	0
Midazolam	N05CD08	1							0 oder 1
Mirtazapin	N06AX11	0		1					schwach (1-2)
Morphin	N02AA01	1			1			1	schwach (1-2)
Naratriptan	N02CC02						1		0 oder 1
Nifedipin	C08CA05	1				0	0	1	0
Oxazepam	N05BA04	1				0	1		0 oder 1
Oxycodon	N02AA05	1			1		1		schwach (1-2)
Pancuronium	M03AC01	1							0 oder 1
Phenobarbital	N03AA02	0			1	1			0 oder 1
Piperacillin	J01CA12	1							0 oder 1
Pramipexol	N04BC05	0		1		0			0 oder 1
Prednisolon	A07EA01	1				0	0		0 oder 1
Prednison	A07EA03	1						1	
Quinidin	C01BA01	0						1	
Risperidon	N05AX08	0		1	1		1	1	schwach (1-2)
Selegilin	N04BD01	0		1		0			0 oder 1
Sertralin	N06AB06	1			1	0	0		0
Sumatriptan	N02CC01						1		0 oder 1
Temazepam	N05CD07	1					1		schwach (1-2)
Trandolapril	C09AA10	0			1		0		0 oder 1
Trazodon	N06AX05	0		1	1			1	schwach (1-2)
Triamcinolon	H02AB08	1					0		0 oder 1
Triamteren	C03DB02	1					0	1	0 oder 1
Triazolam	N05CD05	1			1				schwach (1-2)
Valproinsäure	N03AG01	1					0		0 oder 1
Vancomycin	J01XA01	1							0 oder 1
Venlafaxin	N06AX16	0			1	0	1	1	0
Warfarin	B01AA03	1				0	0	1	0
Ziprasidon	N05AE04			1					0 oder 1
Zolmitriptan	N02CC03						1		0 oder 1
<b>Mittlere anticholinerge Effekte ACB Score 2</b>									
Amantadin	N04BB01	1		2				2	schwach (1-2)
Cimetidin	A02BA01	2		2				1	schwach (1-2)
Loperamid	A07DA03	1		2	1		1	1	schwach (1-2)
Loxapin	N05AH01	2						2	schwach (1-2)
Methadon	N07BC02				2				schwach (1-2)
Oxcarbazepin	N03AF02	2						2	schwach (1-2)
Pimozid	N05AG02	2						2	schwach (1-2)
Ranitidin	A02BA02	2		1	2	1	1	1	schwach (1-2)

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Theophyllin	R03DA04	1	2			1	2	1	schwach (1-2)
Tramadol	N02AX02	1			2		2		schwach (1-2)
<b>Starke anticholinerge Effekte ACB Score 3</b>									
Amitriptylin	N06AA09	3	3	3	3	3	3	3	Stark (3)
Atropin	A03BA01	3		3	3		3	3	Stark (3)
Chlorpheniramin	R06AB04	3	3	3	3		3	3	Stark (3)
Clemastin	R06AA04	3						3	Stark (3)
Clomipramin	N06AA04	3	3					3	Stark (3)
Clozapin	N05AH02	3		2		3		3	Stark (3)
Cyproheptadin	R06AX02	2		3			3	2	Stark (3)
Darifenacin	G04BD10	3						3	Stark (3)
Dimenhydrinat	A04AB02	3						3	Stark (3)
Diphenhydramin	A04AB05	3		3	3			3	Stark (3)
Doxepin	N06AA12	3			3	3	3	3	Stark (3)
Flavoxat	G04BD02	3						3	Stark (3)
Hydroxyzin	N05BB01	3	3	3				3	Stark (3)
Imipramine	N06AA02	3	3	3	3		3	3	Stark (3)
Levomepromazin	N05AA02	2	3					2	Stark (3)
Nortriptylin	N06AA10	3		2	3	2		3	Stark (3)
Orphenadrin	N04AB02	3	3			3		3	Stark (3)
Oxybutynin	G04BD04	3	3	3		3	2	3	Stark (3)
Procyclidin	N04AA04	3							Stark (3)
Scopolamin	A04AD01	3			3			3	Stark (3)
Thioridazin	N05AC02	3		3	3	3		3	Stark (3)
Tizanidin	M03BX02			3					Stark (3)
Tolterodin	G04BD07	3		2	3		3	3	Stark (3)
Trihexyphenidyl	N04AA01	3	3		3	3		3	Stark (3)
Trimipramin	N06AA06	3	3			3		3	Stark (3)

Bei 35 Arzneimitteln widersprachen sich die bereits veröffentlichten Listen sodass eine weitere Evaluation der UAW und des Wirkmechanismus nötig war. Diese Evaluation durch zwei Apothekerinnen und einen Geriater führt zu einem Arzneimittel ohne anticholinerge Effekte (ACB Score = 0), 22 Arzneimitteln mit schwachen anticholinergen Effekten (ACB Score = 1), acht Arzneimitteln mit mittleren anticholinergen Effekten (ACB Score = 2) und vier Arzneimitteln mit starken anticholinergen Effekten (ACB Score = 3). Diese sind in Tabelle 5.2 aufgeführt.

**Tabelle 5.2: Bewertung der Arzneimittel mit widersprüchlichen Bewertungen (= Bewertungen unterschieden sich mehr als eine Scoreinheit) oder nur einer bisherigen Veröffentlichung.** Arzneimittel sind nach ihrer Bewertung und dann alphabetisch sortiert. Tabelle auf Englisch bereits veröffentlicht in [130].

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironnarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
<b>Keine anticholinergen Effekte ACB Score 0</b>									
Colchicin	M04AC01	0	3				0	1	widersprüchlich
<b>Schwache anticholinerge Effekte ACB Score 1</b>									
Alprazolam	N05BA12	1	3		1		1	1	widersprüchlich
Asenapin	N05AH05							1	
Baclofen	M03BX01	0		2	2				1 oder 2
Cetirizin	R06AE07	0		2	2		2	1	1 oder 2
Clorazepat	N05BA05	1	3					1	widersprüchlich
Codein	R05DA04	1	2		1	0	1	1	1 oder 2
Desloratadin	R06AX27							1	
Digoxin	C01AA05	1	3			1	1	1	widersprüchlich
Doxylamin	R06AA09						0	3	
Fexofenadin	R06AX26	0			2		2	0	1 oder 2
Fluphenazin	N05AB02	1		3			3		3
Furosemid	C03CA01	1	3			1	0	1	widersprüchlich
Ipratropium inhalativ	R03BB01	0				3			3
Levocetirizin	R06AE09							1	
Loratadin	R06AX13	0		2	1		1	1	1 oder 2
Methocarbamol	M03BA03			1	1			3	1 oder 2
Metoclopramid	A03FA01	0		1	3	0	1		widersprüchlich
Paliperidon	N05AX13							1	
Perphenazin	N05AB03	1		3	2	0		3	widersprüchlich
Promethazin	R06AD02	3		3			0	3	3
Pseudoephedrin	R01BA02	0					2		0 oder 1
Tiotropium inhalativ	R03BB04						0		
<b>Mittlere anticholinerge Effekte ACB Score 2</b>									
Carbamazepin	N03AF01	2			1	0	0	2	1 oder 2
Haloperidol	N05AD01	0		1		0	2	1	1 oder 2
Maprotilin	N06AA21		3						widersprüchlich
Pethidin	N02AB02	2				0		2	1 oder 2
Olanzapin	N05AH03	1		2	1	2		3	1 oder 2
Opipramol	N06AA05		3						widersprüchlich
Paroxetin	N06AB05	1		1	2	2	2	3	1 oder 2
Quetiapin	N05AH04	0		1	2	1		3	1 oder 2
<b>Starke anticholinerge Effekte ACB Score 3</b>									
Fesoterodin	G04BD11							3	
Propiverin	G04BD06							3	
Solifenacin	G04BD08						0	3	
Trospium	G04BD09							3	



### 5.3.3 Retrospektive Analyse auf akutgeriatrischer Station

Für die retrospektive Evaluation auf der akutgeriatrischen Station wurden insgesamt 34 Patienten mit 235 Arzneimitteln bei Aufnahme und 276 Arzneimitteln bei Entlassung analysiert. Dies führte zu 26 weiteren, noch nicht bewerteten Arzneimitteln. Diese wurden parallel zu den widersprüchlich bewerteten Arzneimitteln durch drei Fachleute beurteilt. Insgesamt führt dies zu fünf weiteren Arzneimitteln mit schwachen anticholinergen Effekten (ACB Score = 1) und 21 Arzneimitteln ohne anticholinerge Effekte (ACB Score = 0). Diese sind in Tabelle 5.3 dargestellt.

**Tabelle 5.3: Arzneimittel, die durch die retrospektive Evaluation hinzugefügt wurden.** Arzneimittel sind nach ihrer Bewertung und dann alphabetisch sortiert. Tabelle auf Englisch bereits veröffentlicht in [130].

Wirkstoff	ATC-Code	Wirkstoff	ATC-Code
<b>Keine anticholinergen Effekte ACB Score 0</b>		<b>Schwache anticholinerge Effekte ACB Score 1</b>	
Agomelatin	N06AX22	Acridinium inhalativ	R03BB05
Apixaban	B01FAF02	Dimetinden	R06AB03
Colecalciferol	A11CC05	Etoricoxib	M01AH05
Dabigatran	B01AE07	Glycopyrronium inhalativ	R03BB06
Dulaglutid	A10BJ05	Rotigotin Pflaster	N04BC09
Edoxaban	B01AF03		
Empagliflozin	A10BK03		
Fenoterol inhalativ	R03AC04		
Formoterol inhalativ	R03AC13		
Metamizol	N02BB02		
Saccharomyces boulardii	A07FA02		
Phenprocoumon	B01AA04		
Pipamperon	N05AD05		
Piritramid	N02AC03		
Rivaroxaban	B01AF01		
Sevelamer	V03AE02		
Sitagliptin	A10BH01		
Teriparatid	H05AA02		
Thiamazol	H03BB02		
Tilidin/Naloxon	N02AX51		
Vemurafenib	L01XE15		

In Anhang 7 ist die Vorder- und Rückseite der Karte in Kitteltaschenformat dargestellt, welche aus diesem Projekt entstanden ist, die die Ergebnisse sowie Empfehlungen für Ärzte kurz zusammenfasst und auf der akutgeriatrischen Station eingesetzt wurde.

### 5.3.4 Zusammenfassung aller Ergebnisse

Tabelle 5.4 fasst alle bewerteten Arzneimittel mit anticholinergen Effekten zusammen. In Anhang 6 sind außerdem alle Arzneimittel ohne anticholinerge Effekte aufgeführt.

**Tabelle 5.4: Überblick aller bewerteten Arzneimittel mit anticholinergen Effekten.**

Diese Tabelle erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit bezüglich anticholinergischer Arzneimittel. inh = inhalativ. Tabelle auf Englisch bereits veröffentlicht in [130].

ACB Score = 1			ACB Score = 2	ACB Score = 3
Acridinium <sup>inh</sup>	Entacapon	Morphin	Amantadin	Amitriptylin
Alprazolam	Escitalopram	Naratriptan	Carbamazepin	Atropin
Ampicillin	Etoricoxib	Nifedipin	Cimetidin	Chlorpheniramin
Aripiprazol	Famotidin	Oxazepam	Haloperidol	Clemastin
Asenapin	Fentanyl	Oxycodon	Loperamid	Clomipramin
Atenolol	Fexofenadin	Paliperidon	Loxapin	Clozapin
Azathioprin	Flunitrazepam	Pancuronium	Maprotilin	Cyproheptadin
Baclofen	Fluoxetin	Perphenazin	Methadon	Darifenacin
Benazepril	Fluphenazin	Phenobarbital	Olanzapin	Dimenhydrinat
Betaxolol	Flurazepam	Piperacillin	Opipramol	Diphenhydramin
Bisacodyl	Fluvoxamin	Pramipexol	Oxcarbazepin	Doxepin
Bromocriptin	Furosemid	Prednisolon	Paroxetin	Fesoterodin
Bupropion	Gentamicin	Prednison	Pethidin	Flavoxat
Captopril	Glycopyrronium <sup>inh</sup>	Promethazin	Pimozid	Hydroxyzin
Celecoxib	Guaifenesin	Pseudoephedrin	Quetiapin	Imipramin
Cetirizin	Hydralazin	Quinidin	Ranitidin	Levomepromazin
Chlordiazepoxid	Hydrocortison	Risperidon	Theophyllin	Nortriptylin
Chlorthalidon	Ipratropium <sup>inh</sup>	Rotigotin Pflaster	Tramadol	Orphenadrin
Ciclosporin	Isosorbiddinitrat	Selegilin		Oxybutynin
Citalopram	Isosorbidmononitrat	Sertralin		Procyclidin
Clindamycin	Ketorolac	Sumatriptan		Propiverin
Clonazepam	Lansoprazol	Temazepam		Scopolamin
Clorazepat	Levocetirizin	Tiotropium <sup>inh</sup>		Solifenacin
Codein	Levodopa	Trandolapril		Thioridazin
Desloratadin	Lithium	Trazodon		Tizanidin
Dexamethason	Loratadin	Triamcinolon		Tolterodin
Dextromethorphan	Lorazepam	Triamteren		Trihexyphenidyl
Diazepam	Metformin	Triazolam		Trimipramin
Digitoxin	Methocarbamol	Valproinsäure		Trospium
Digoxin	Methotrexat	Vancomycin		
Diltiazem	Methylprednisolon	Venlafaxin		
Dimetinden	Metoclopramid	Warfarin		
Dipyridamol	Metoprolol	Ziprasidon		
Domperidon	Midazolam	Zolmitriptan		
Doxylamin	Mirtazapin			

## 5.4 Diskussion

Dies ist der erste ACB Score, der speziell zur Anwendung in Deutschland entwickelt wurde. Gleichzeitig gab es bereits ähnliche internationale Veröffentlichungen [112, 121]. Jedoch sind in Deutschland andere Medikamente zugelassen und werden hier eingesetzt werden als in anderen Ländern, vor allem im Vergleich zu den Ländern in denen hauptsächlich bisher ACB Studien durchgeführt und veröffentlicht wurden wie beispielsweise USA und Großbritannien. Mittels einer systematischen Literaturrecherche wurden sieben Listen mit ACB Scores gefunden, die mittels eines definierten Algorithmus zusammengeführt wurden. Um die Liste für den Gebrauch in Deutschland aufzubereiten, wurde sie auf in Deutschland zugelassene Arzneimittel reduziert. Bei der retrospektiven Analyse wurden weitere 26 Arzneimittel identifiziert, die noch nicht auf den vorhandenen Listen zu finden waren. Für diese wurde eine eigene Bewertung nach vordefinierten

Kriterien durchgeführt. Am Ende konnte eine Kitteltaschenkarte für den praktischen Einsatz im klinischen Alltag entwickelt werden. Mit dieser Arbeit wurden relevante Arzneimittel für Deutschland zusammengefasst und eine Reevaluation dort durchgeführt, wo es notwendig war. Dies erspart Ärzten wertvolle Zeit und Aufwand, um die ACB ihrer Patienten zu berechnen und zu beurteilen.

#### 5.4.1 Stärken und Schwächen

Die verwendeten ACB Listen wurden durch eine systematische Literatursuche in PubMed® identifiziert. Diese Literaturrecherche wurde jedoch nicht auf weitere Datenbanken ausgedehnt und ACB Listen, welche nicht in Literaturreviews erwähnt wurden, wurden eventuell übersehen. Alle eingeschlossenen ACB Listen sind validiert und bewerten die Medikamente mit Hilfe von Expertenmeinungen. Diese Methode korreliert besser mit den tatsächlichen anticholinergen Wirkungen als Serumassays [112, 121].

In Deutschland sind über 2000 Arzneimittel zugelassen, sodass potenziell relevante anticholinerge Arzneimittel in dieser Arbeit fehlen können. Diese Arbeit erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit, da sie auf bereits veröffentlichten ACB Listen und der retrospektiven Analyse einer Station basiert. Eine Evaluation und Bewertung aller in Deutschland zugelassener Medikamente hätte den Rahmen dieser Doktorarbeit überstiegen. In der retrospektiven Analyse wurden nur wenige Medikamente identifiziert, die in den bisher veröffentlichten Listen nicht vorhanden waren. Nur 26 von insgesamt 511 Arzneimittel in der retrospektiven Analyse, also rund 5 %, waren noch nicht vorhanden. Die zusätzliche Analyse dieser Medikamente zeigt zum Großteil keine oder nur schwache anticholinerge Wirkung. So haben 19 % der neuen Arzneimittel schwache und der Rest keine anticholinerge Wirkung. Mögliche Gründe dafür, dass diese Medikamente noch nicht in den bereits veröffentlichten Listen enthalten waren, können sein, dass diese Medikamente hauptsächlich in Deutschland und nicht im Ausland eingesetzt werden, wie beispielsweise Metamizol, oder dass Medikamente erst nach Veröffentlichung der Listen zugelassen wurden wie beispielsweise Apixaban.

Die eingeschlossenen und verwendeten ACB Listen zeigten eine große Variabilität in Studiendesign und -setting. Sie verwendeten verschiedene Methoden, um die anticholinerge Aktivität zu beurteilen und zu bewerten: Fachinformationen, spezialisierte Literatur über anticholinerge Aktivität, Literaturrecherche, Expertenmeinungen, Serumassays, Dissoziationskonstanten für cholinerge Rezeptoren und andere Labordaten [43, 112-118, 120, 128]. Die verschiedenen Bewertungen wurden verglichen, was die Bewertung auf eine breitere Datenbasis stellt. Die Bewertung wurde nicht nur bei widersprüchlichen Bewertungen neu beurteilt, sondern auch

reevaluiert, wenn nur eine Veröffentlichung das Arzneimittel bisher beurteilt hatte. Die finale Entscheidung war eine subjektive Einschätzung der beteiligten Experten und basierte nicht auf klinischen Endpunkten. Es existiert jedoch auch keine allgemein anerkannte Methode, um ACB zu messen und Expertenmeinungen werden Serumassays bevorzugt [121]. Auch wenn topische, nasale, ophthalmologische und otologische Arzneimittel nicht betrachtet wurden, kann nicht ausgeschlossen werden, dass diese Anwendungsarten systemische oder lokale anticholinerge Wirkungen haben können. Bei bestimmungsgemäßem Gebrauch ist eine systemische anticholinerge Wirkung jedoch unwahrscheinlich.

Um die veröffentlichten Listen vergleichen zu können, wurde die Abstufung von 0 bis 3 von Boustani *et al.* übernommen, da auch die meisten veröffentlichten Listen und Hilfsmittel diese oder eine ähnliche Aufteilung verwenden [43]. Eine feinere Abstufung wäre in bestimmten Arzneimittelklassen sicherlich notwendig und hilfreich. So sind die trizyklischen Antidepressiva und die Anticholinergika gegen Harninkontinenz alle mit starken anticholinergen Effekten bewertet. Jedoch sind in diesen Arzneimittelklassen manche problematischer als andere. So sollte beispielsweise Trosipium weniger zentrale anticholinerge UAW haben als anderen anticholinerge Urologika, da es eine quartäre Ammoniumstruktur hat und dadurch weniger zentral wirksam ist. Es hat jedoch trotzdem auch insgesamt anticholinerge Wirkungen und wurde deshalb als Arzneimittel mit starken anticholinergen Effekten bewertet [128]. Auch gängige Listen mit potenziell inadäquaten Arzneimitteln (PIM) wie PRISCUS und FORTA (*Fit for The Aged*) sind sich nicht einig, ob Trosipium eine bessere Alternative zu anderen anticholinergen Urologika ist [30, 137]. Die übernommene Abstufung von 0 bis 3 ließ sich plausibel umsetzen und ist in der abschließenden Bewertung der ACB durch die Ärzte im klinischen Alltag am einfachsten umzusetzen.

Eine weitere Möglichkeit zur feineren Abstufung wäre es, die Dosis mit einzukalkulieren wie beispielsweise im Drug Burden Index [127]. Eine deutsche Kohortenstudie fand eine signifikante Assoziation des Drug Burden Index mit dem Mini-Mental State Examination, einem Test zur Demenzerkennung, dem Barthel Index, einem Bewertungsverfahren der alltäglichen Fähigkeiten eines Patienten, sowie mit Stürzen und der Verwendung von Abführmitteln [138]. Jedoch wird der Drug Burden Index in der klinischen Praxis nicht verwendet, da er kompliziert und zeitaufwändig ist [44].

Um sicherzustellen, dass nicht versehentlich Arzneimittel mit anticholinergen Eigenschaften ausgelassen oder unterschätzt wurden, wurden bei leichten Abweichungen zwischen den

veröffentlichten Listen automatisch die höhere Bewertung angenommen. Das bedeutet, dass die ACB also eher über- als unterschätzt wird.

Nicht immer lassen sich anticholinerge Arzneimittel austauschen, reduzieren oder einfach absetzen. Gerade bei Harninkontinenz und einigen psychiatrischen Indikationen sind selten Alternativen vorhanden und die meisten Wirkstoffe zeichnen sich durch eine hohe ACB aus. Bei Harninkontinenz gibt es alternativ nicht-pharmakologische Behandlungsmöglichkeiten. Ist jedoch eine Arzneimitteltherapie nötig, sind anticholinerge Urologika die beste Option. Dies bestätigen auch die gängigen PIM-Listen für geriatrische Patienten wie PRISCUS und FORTA [30, 32]. Deshalb sollte diese ACB Liste als Anregung und nicht als strenge No-go Liste verstanden werden.

Sollte ein Wechsel auf Arzneimittel mit weniger anticholinenger Wirkung nicht möglich sein, kann schon die Dosisreduktion von einzelnen Medikamenten zur Reduktion der ACB beitragen, auch wenn sich am ACB Score selbst nichts ändert. Auf jeden Fall sollte der Patient auf anticholinerge Nebenwirkungen überwacht werden. Die Grenze von 3 ist eher willkürlich gewählt, stellt jedoch den Plateaueffekt der ACB dar [113]. Dieser bedeutet, dass eine Sättigung des Effekts bei hoher ACB erreicht wird, auch wenn noch mehr anticholinerg wirksame Medikamente hinzugefügt werden oder die Dosen der einzelnen Medikamente erhöht werden [113].

#### 5.4.2 Schlussfolgerung

ACB ist nur ein Baustein der Arzneimitteltherapie geriatrischer Patienten, den es zu beachten gilt. Trotzdem ist dies ein wichtiger und oft unterschätzter Faktor. Die erstellte ACB Liste kann in Deutschland und in Ländern mit ähnlichen Zulassungen (z. B. Österreich/ Schweiz) zur Beurteilung der ACB von geriatrischen Patienten verwendet werden. Für Ärzte in der täglichen Arbeit ist sie wertvoll, da sie im klinischen Alltag, z. B. während der Visite, schnell und unkompliziert eingesetzt werden kann. Hierfür kann wie am LMU Klinikum die entwickelte Kitteltaschenkarte eingesetzt werden, welche neben den anticholinergen Arzneimitteln auch wichtige Nebenwirkungen auflistet. Zur Validierung sowie zur Untersuchung, ob mit der Anwendung dieser ACB Liste tatsächlich anticholinerge UAW verhindert werden, sind weiterführende Studien notwendig.



## 6 Diskussion und Ausblick

### 6.1 Zusammenfassung der Ergebnisse

Diese Arbeit beschreibt die Ergebnisse verschiedener Untersuchungen und Studien mit dem Ziel, den Stand der Forschung zu pharmazeutischen Interventionen in der Geriatrie in Europa zu erfassen, den Effekt pharmazeutischer Interventionen in der klinischen Geriatrie in Deutschland zu untersuchen und ein Instrument zur Erfassung und Beurteilung der anticholinergen Belastung zur einfachen klinischen Verwendung in Deutschland zu entwickeln.

#### 6.1.1 Systematischer Literaturnachweis

Die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche (in Kapitel 3 ausführlich dargestellt) zeigen, dass klinische Apotheker einen positiven Effekt für geriatrische stationäre Patienten haben können, vor allem hinsichtlich besserer Verordnungsqualität, weniger Medikationsfehler und anderer medikationsbezogener Endpunkte wie unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) und arzneimittelbezogene Probleme (ABP). Alle Studien, welche Kosten beurteilten, fielen positiv für die jeweilige Intervention aus. Harte Endpunkte wie beispielsweise Lebensqualität, Mortalität, Compliance oder Krankenhauswiedereinweisungen zeigten in den eingeschlossenen Studien gemischte Ergebnisse, wobei jedoch bei keiner Studie die Kontrollgruppe besser abschnitt als die Interventionsgruppe.

#### 6.1.2 Studie zum Einfluss des Stationsapothekers auf die Verordnungsqualität

Die Ergebnisse dieser Studie (in Kapitel 4 ausführlich dargestellt) zeigen, dass ein Apotheker zusätzlich zum bereits multiprofessionellen Team auf einer akutgeriatrischen Station die Verordnungsqualität und Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) signifikant verbessert. Insbesondere der Anteil an Verordnungszeilen mit inadäquater *Medication Appropriateness Index* (MAI) Bewertung wurde durch die pharmazeutische Betreuung auf Station signifikant reduziert. Außerdem wurden die MAI-Kriterien *Dosierung* sowie *korrekte und praktikable Anweisungen* zur Arzneimittelgabe signifikant verbessert. Die pharmazeutischen Interventionen wurden von den Ärzten gut akzeptiert und umgesetzt.

#### 6.1.3 Score zur Ermittlung der anticholinergen Belastung

Dies ist der erste Score für anticholinerge Belastung (ACB), der speziell zur Anwendung in Deutschland entwickelt wurde (ausführlich in Kapitel 5 dargestellt). Dies war notwendig, da sich die in Deutschland eingesetzten und zugelassenen Medikamente von denen in anderen Ländern unterscheiden. Dies ist besonders auffällig im Vergleich zu den Ländern, in denen hauptsächlich ACB Studien durchgeführt und veröffentlicht wurden wie beispielsweise USA und Großbritannien.

Mittels einer systematischen Literaturrecherche wurden sieben Listen mit ACB Scores gefunden, und mithilfe eines definierten Algorithmus zusammengeführt. Um eine Liste für den Gebrauch in Deutschland zu erstellen, wurde die gesamte Liste auf in Deutschland zugelassene Arzneimittel reduziert. Bei einer retrospektiven Analyse von stationären Verordnungsdaten wurden 26 weitere Arzneimittel identifiziert, die noch nicht auf den vorhandenen Listen zu finden waren. Für diese wurde eine eigene Bewertung nach vordefinierten Kriterien durchgeführt. Am Ende konnte eine Kitteltaschenkarte für den praktischen Einsatz im klinischen Alltag entwickelt werden. Mit dieser Arbeit wurden für Deutschland relevante Arzneimittel wenn notwendig reevaluiert und zusammengefasst. Dies erspart Ärzten wertvolle Zeit und Aufwand, um die ACB ihrer Patienten zu berechnen und zu beurteilen.

## 6.2 Stärken und Schwächen

Auch wenn auf Basis des Literaturnachweises aufgrund fehlender passender Studien keine Metaanalyse durchgeführt werden konnte, konnte er dennoch die vorhandene Evidenz zum Effekt pharmazeutischer Interventionen bei stationären, geriatrischen Patienten systematisch darstellen. Ein grundlegendes Problem bei dem Vergleich von pharmazeutischen Interventionen sind die stark unterschiedlichen Gesundheitssysteme in Europa und die teilweise schlecht beschriebenen pharmazeutischen Interventionen bzw. Standardsettings vor den Interventionen. Das erschwert die Beurteilung und Umsetzung. Die Qualität der eingeschlossenen Studien war zum Großteil schwach, sodass weitere qualitativ hochwertige Studien notwendig erscheinen, um die Evidenzlage zu verbessern. Der durchgeführte Literaturnachweis ist allerdings der erste, der die Datenlage zu pharmazeutischen Interventionen in Deutschland und Europa systematisch untersucht hat.

Die Interventionsstudie beruht auf den Ergebnissen des systematischen Literaturnachweises und setzt die dort gewonnenen Erkenntnisse in die klinische Praxis um. Aufgrund der Rahmenbedingungen war eine Randomisierung in der Studie nicht möglich und die Gruppen nicht in allen Eigenschaften vergleichbar. Die Interventionsgruppe war älter und nahm bei Aufnahme mehr Medikamente ein als die Kontrollgruppe. Diese Unterschiede bedeuteten jedoch, dass die Interventionsgruppe schlechtere Ausgangsbedingungen hatte, die den Effekt der Intervention sogar noch unterstreichen. In der Regressionsanalyse wurde außerdem nach Alter und Anzahl der Medikamente bei Aufnahme korrigiert.

Vergleicht man die Interventionsstudie mit den eingeschlossenen Studien aus dem Literaturreview, hätte die Intervention noch ausführlicher sein und hätten weitere Endpunkte wie beispielsweise Kosten oder Krankenhauswiedereinweisungen untersucht werden können. Wird



die Interventionsstudie mit dem Instrument des *Effective Public Health Practice Project* (EPHPP) wie in 3.3.5 bewertet, erzielt diese genauso wie der Großteil der in das Literaturreview eingeschlossenen Studien eine mittlere Qualitätsbeurteilung [80].

Der ACB Score ist der erste, der speziell für die Anwendung im klinischen Alltag in Deutschland entwickelt wurde. Er umfasst möglicherweise noch nicht alle in Deutschland zugelassenen anticholinergen Arzneimittel, wurde jedoch systematisch entwickelt und kann in der Zukunft entsprechend erweitert werden. Eine Validierung des deutschen ACB Scores war im Rahmen der dieser Arbeit zeitlich nicht möglich, wird aber angestrebt.

### 6.3 Zusammenfassende Diskussion

Mit dieser Dissertation wurde der Stand der Forschung zu pharmazeutischen Interventionen in der klinischen Geriatrie in Europa durch ein systematisches Literaturreview erfasst. Aufbauend auf dessen Ergebnissen wurde der Effekt pharmazeutischer Interventionen in der klinischen Geriatrie in Deutschland untersucht. Abschließend wurde ein Instrument zur Erfassung und Beurteilung eines weiteren Aspektes der Medikation geriatrischer Patienten, die ACB, entwickelt, welche in den Studien des Literaturreviews nicht untersucht wurde.

Seit der Durchführung des systematischen Literaturreviews in Kapitel 3 wurden weitere Studien veröffentlicht, die den Einschlusskriterien entsprechen. Zunächst wurde eine deutsche Studie veröffentlicht, die den Einfluss von pharmazeutischen Interventionen auf die AMTS von geriatrischen Patienten untersuchte [75]. Ein klinischer Apotheker führte Medikationsanalysen der stationären Patienten durch und gab bei den Patienten der Interventionsgruppe entsprechende Empfehlungen an die behandelnden Ärzte [75]. Diese Intervention reduzierte den Anteil von Patienten mit mindestens einem ABP von 87 % bei Aufnahme auf 56 % bei Entlassung, während sich der Anteil von Patienten mit mindestens einem ABP in der Kontrollgruppe nicht änderte [75]. Zwei weitere belgische Studien untersuchten die Anwendung einer RASP-basierten (*Rationalization of Home Medication by an Adjusted STOPP list in Older Patients*) pharmazeutischen Intervention auf Polypharmazie, Verordnungsqualität und klinische Endpunkte geriatrischer, stationärer Patienten [139, 140]. Die RASP Liste basiert auf den STOPP-Kriterien und wurde als explizite Screeningliste für potenziell inadäquate Medikamente (PIM) in Belgien entwickelt [139, 140]. Die Intervention bestand aus einem klinischen Apotheker, der eine Medikationsanalyse mit Hilfe der RASP Liste durchführte und auf deren Basis dem behandelnden Arzt Empfehlungen aussprach [139, 140]. In einer der Studien hielt sich der Interventionsapotheker ausschließlich an die RASP Liste und konnte so die PIM nach RASP im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant reduzieren [139]. In der anderen Studie wurde die Medikation über

RASP hinaus tiefergehender evaluiert [140]. Diese Intervention führte zu signifikant mehr Arzneimitteln, die während dem Krankenhausaufenthalt abgesetzt wurden [140]. Außerdem wurde in der Interventionsgruppe signifikant häufiger Vitamin D und Calcium angesetzt und mehr PIM nach der RASP List abgesetzt [140]. Bezüglich harter Endpunkte wie Stürze, Mortalität und Krankenhauswiedereinweisungen bis zu drei Monate nach Entlassung konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen ermittelt werden [140]. Weiterhin wurde in den Niederlanden eine Studie zum Effekt eines stationären *Geriatric Stewardship Teams* auf die von Patienten berichteten ABP nach Entlassung durchgeführt [141]. Das *Geriatric Stewardship Team* bestand aus einem klinischen Apotheker und einem Geriater, welche Medikationsanalysen von geriatrischen Patienten durchführten und daraus resultierende Empfehlungen auch mit dem ambulanten Betreuungsteam der Patienten (Hausarzt und Apotheker) besprachen [141]. Diese Intervention halbierte die arzneimittelbezogenen Beschwerden der Patienten zwei Wochen nach Entlassung, auch wenn die objektiven ABP sich nicht zwischen den Gruppen unterschieden [141]. Außerdem untersuchte eine randomisierte, kontrollierte Studie in Schweden den Effekt einer pharmazeutischen Betreuung von Aufnahme bis Entlassung auf die arzneimittelbezogenen Krankenhauswiedereinweisungen und dadurch verursachte Kosten bei geriatrischen Patienten mit Demenz und kognitiven Einschränkungen [142, 143]. Diese konnte eine signifikante Reduktion der arzneimittelbezogenen Wiedereinweisungen innerhalb von 30 Tagen nach Entlassung zeigen [143]. Nach Ausschluss von Patienten mit Herzinsuffizienz, deren Anteil sich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe unterschied, war auch die arzneimittelbezogenen Wiedereinweisungen innerhalb von 180 Tagen nach Entlassung signifikant verringert [143]. Auch die ökonomische Evaluation der Intervention und der Wiedereinweisungskosten ergab eine Kosteneinsparung des öffentlichen Kostenträgers durch die Intervention [142]. Diese fünf weiteren Studien unterstreichen die Schlussfolgerung des Literaturreviews, dass klinische Apotheker einen positiven Effekt für geriatrische stationäre Patienten haben können, liefern jedoch auch keine eindeutigeren Ergebnisse bezüglich harter Endpunkte wie Mortalität oder Krankenhauswiedereinweisungen. Ein anderes Literaturreview, welches pharmazeutische Interventionen im Krankenhaus unabhängig vom Patientenalter untersuchte, kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass diese harte Endpunkte nicht signifikant beeinflussen [144].

Von den im Literaturreview (Kapitel 3) identifizierten Interventionen wurde die kontinuierliche Betreuung durch Stationsapotheker von Aufnahme bis Entlassung als sinnvolle Intervention in Deutschland gesehen und deshalb in der darauffolgenden Studie (Kapitel 4) umgesetzt. Andere, kleinere im Literaturreview beschriebene Interventionen wie die Oralisierung von Antibiotika, pharmazeutische Arzneimittelanamnesen bei Aufnahme und interprofessionelle Kurvenvisiten

konnten hier integriert werden, auch wenn beispielsweise die Oralisierung von Antibiotika nicht ausgewertet wurde. Für eine intensivierte Betreuung durch Stationsapotheker benötigt es eine Grundversorgung durch Stationsapotheker, die in Deutschland standardmäßig nicht vorhanden ist. Außerdem sind für viele Aufgaben, welche die Apotheker in der intensivierten Betreuung in anderen Ländern übernahmen, in Deutschland die rechtlichen Voraussetzungen nicht gegeben. So dürfen Apotheker in Deutschland weder verordnen noch Änderungen an Verordnungen vornehmen, was in anderen Ländern wie Großbritannien bei entsprechender Qualifikation zu den Routineaufgaben von klinischen Apothekern gehört.

Die Ergebnisse der Interventionsstudie zur Verbesserung der Verordnungsqualität (Kapitel 4) entsprechen denen des Literaturreviews (Kapitel 3). Die dort erfassten Studien, die kontinuierliche Betreuung auf Station oder intensivierte Betreuung durch Stationsapotheker untersuchten, konnten eine signifikante Reduktion an Medikamenten mit inadäquater MAI Bewertung zeigen [87, 95, 96]. Bei Hellstrom *et al.* war ebenso wie in dieser Dissertation gleichzeitig die Reduktion des MAI Scores nicht signifikant unterschiedlich zwischen Interventions- und Kontrollgruppe [87]. In zwei anderen Studien verbesserte sich der MAI von Aufnahme bis Entlassung bei den Kontrollpatienten nicht, sodass der Effekt der pharmazeutischen Intervention sehr viel deutlicher war [85, 89]. Auch ein anderes systematisches Review über pharmazeutische Interventionen bei älteren Patienten oder Patienten mit Demenz weltweit bestätigt, dass pharmazeutische Interventionen den MAI verbessern [64].

Verglichen mit den eingeschlossenen Studien aus dem Literaturreview (Kapitel 3), hätte die Intervention aus Kapitel 4 noch ausführlicher sein und hätten weitere Endpunkte untersucht werden können. So wurden keine Wiedereinweisungen untersucht und keine Nachverfolgung oder erweiterte Intervention bei Entlassung durchgeführt. Dies war aufgrund des retrospektiven Charakters der Kontrollgruppe nicht möglich. Außerdem konnte für eine Setting-übergreifende Intervention keine Projektfinanzierung gewonnen werden. Dies liegt sicherlich auch an der für Deutschland speziellen Trennung der Finanzierung von ambulanter und stationärer Krankenversorgung. Deshalb konzentrieren sich entsprechende Geldgeber und damit auch Studien oft allein auf einen der beiden Bereiche. Verschiedene systematische Literaturreviews zeigen allerdings, dass eine solche sektorenübergreifende Intervention positive Effekte für die Nachhaltigkeit der Änderungen in der Klinik und für die Kontinuität der Medikation haben kann [145, 146]. Ebenso wurden keine Kosten in der Studie analysiert, da dies auch Folgekosten beinhalten müsste und diese im Gegensatz zu anderen Ländern nicht zentral zur Auswertung verfügbar sind. Diese Folgekosten müssten Dinge wie (verhinderte) Krankenhauswiedereinweisungen, Komplikationen wie Stürze, Blutungen und Verwirrtheit beinhalten sowie UAW

beinhalten. Eine Beurteilung der reinen Arzneimittelkosten im stationären Bereich wäre hier nicht aussagekräftig. Auch eine Beurteilung von Lebensqualität ist einerseits im retrospektiven Studiendesign nicht möglich. Andererseits sind die aktuell verwendeten Hilfsmittel zum Messen der Lebensqualität nicht geeignet, um die Lebensqualität bezüglich der Medikation zu ermitteln und somit Verbesserungen durch pharmazeutische Interventionen zu detektieren [147].

Auch eine Medikationsanalyse direkt bei Aufnahme ins Krankenhaus und nicht erst bei Verlegung auf die akutgeriatrische Station wäre oft hilfreich gewesen. Bei einzelnen Patienten, welche am Klinikum Großhadern in den chirurgischen Fächern mit pharmazeutischer Arzneimittelanamnese aufgenommen wurden, war dies der Fall und unterstützte die Anamnese auf Station. Während bei der präoperativen Arzneimittelanamnese in Großhadern jedoch der Fokus auf präoperativen Besonderheiten lag, wurde die Medikation bei der Aufnahme auf die akutgeriatrische Station nochmals aus geriatrischen Gesichtspunkten, wie PIM; ACB und Polypharmazie, analysiert. So fiel auf der akutgeriatrischen Station die fehlende Osteoporoseprophylaxe auf, die bei der präoperativen Arzneimittelanamnese nicht bemängelt wurde. Sollten sich in Zukunft die pharmazeutische Arzneimittelanamnese und die Stationsapotheker im Klinikum weiter ausbreiten, können diese sicherlich synergistisch zusammenarbeiten. Außerdem wurde in der Interventionsstudie keine Unterversorgung (z. B. mit den START oder ACOVE Instrumenten) analysiert. Diese wurde jedoch indirekt bei den pharmazeutischen Interventionen der Interventionsgruppe erfasst. Nichtsdestotrotz konnte die Intervention zahlreiche Aspekte der Patientenversorgung verbessern. So wurde das Schnittstellenmanagement und Entlassmanagement verbessert, Medikationsfehler durch pharmazeutische Interventionen vermieden und Ärzte und Pflegepersonal entlastet. Die hohe Akzeptanzrate der pharmazeutischen Interventionen von 88 % durch die Ärzte weist darauf hin, dass die Ärzte der Zusammenarbeit positiv gegenüberstanden und die Vorschläge der Apothekerin als relevant betrachteten. Den positiven Beitrag des Apothekers im multiprofessionellen Team aus Sicht der anderen Professionen bestätigen auch zwei andere Studien nach denen der Beitrag des Apothekers als wertvoll erachtet wurde und die Behandlungsqualität der geriatrischen Patienten verbesserte und [67, 68].

Die Klassifikation der Medikationsfehler nach NCC MERP zeigte, dass Medikationsfehler durch die pharmazeutischen Interventionen vor allem präventiv behoben wurden, da die Medikationsfehler nicht zu Schaden bei den Patienten führten. Auch wenn sich die präventive Wirkung schlecht quantifizieren lässt, ist sie sehr wertvoll, da Schäden ohne die pharmazeutischen Interventionen durchaus noch eintreten hätten können. Auch die Analyse der MAI-Kategorien zeigt, dass die Intervention hauptsächlich die weniger stark gewichteten Kategorien *Dosierung* sowie *korrekte*

und praktikable Anweisungen beeinflusste. Diese sind für die Verordnungsqualität relevant, jedoch so schwach gewichtet, dass der Effekt der Intervention am Gesamt-MAI nicht mehr sichtbar war.

Wird die Interventionsstudie mit dem EPHPP-Instrument wie in 3.3.5 bewertet, erzielt diese genauso wie der Großteil der in das Literaturreview eingeschlossenen Studien eine mittlere Qualitätsbeurteilung [80]. Für eine starke Qualitätsbeurteilung wäre ein randomisiertes oder prospektives Studiendesign notwendig gewesen. Eine Randomisierung war im Rahmen dieser Dissertation mit nur einer akutgeriatrischen Station und einem einzelnen versorgenden medizinischen Team nicht möglich. Auch ein prospektives Studiendesign war nach Einführung der Stationsapothekerin nicht mehr möglich, sodass eine retrospektive Auswertung eines Zeitrahmens ohne Stationsapotheker notwendig war. Mit ausreichenden finanziellen und personellen Ressourcen ließe sich die Intervention in Zukunft jedoch auch in einer prospektiven, Cluster-randomisierten Studie mit mehreren akutgeriatrischen Stationen in verschiedenen Häusern untersuchen.

Die Beurteilung der ACB sollte routinemäßig zu den pharmazeutischen Interventionen bei geriatrischen Patienten gehören und auch Ärzte sollten diesen Aspekt bei der Analyse der Medikation von geriatrischen Patienten berücksichtigen. Natürlich würden idealerweise Studienendpunkte wie Stürze, Delir oder andere anticholinerge UAW untersucht werden und nicht Surrogatparameter wie der ACB Score. Mehrere Reviews zeigen jedoch bereits ein höheres Risiko für Stürze, kognitiven Abbau und Delir bei erhöhter ACB für geriatrische Patienten [41-45, 148]. Da geriatrisch spezialisierte Ärzte bereits für die negativen Effekte von anticholinergen Arzneimitteln sensibilisiert sind und anticholinerge Arzneimittel auch in PIM-Listen wie PRISCUS, Beers und FORTA (*Fit for The Aged*) aufgeführt werden [30, 32, 103], ist der Einsatz von anticholinergen Arzneimitteln auf geriatrischen Stationen vermutlich sowieso schon geringer als in anderen Fachbereichen. Ärzte, welche noch keine Erfahrung im Umgang mit der Polypharmazie geriatrischer Patienten haben, profitieren möglicherweise noch stärker von dieser Liste. Für die geplante Validierung des ACB Scores in Deutschland sollten deswegen von vornherein auch andere Fachbereiche neben der Geriatrie miteingeschlossen werden, z. B. die Unfallchirurgie.

Die Relevanz der Liste anticholinergischer Medikamente für deutsche Anwender wird auch durch die weitere Verwendung in der Forschung unterstrichen. Eine Qualitätsanalyse veröffentlichter anticholinergischer Scores bewertete die Veröffentlichung der Entwicklung des ACB Scores (Kapitel 5) als qualitativ hochwertigsten (zusammen mit Boustani *et al.* [43]) aller untersuchten Scores. In der Domäne *Applicability* (Anwendbarkeit) wurde ebenfalls die beste Bewertung (zusammen mit

Boustani *et al.* [43]) unter den untersuchten Scores vergeben [149]. Diese hervorragende, externe Bewertung der Anwendbarkeit beweist, dass das Ziel der Entwicklung zur einfachen Anwendung im klinischen Alltag erreicht wurde. Dinh *et al.* verwenden neben internationalen ACB Listen die für Deutschland entwickelte Liste (in voller Länge in Tabelle 5.4 auf Seite 90 dargestellt), um herauszufinden, ob ACB ein Prädiktor für Stürze bei älteren Patienten mit Multimedikation ist [150]. In der COFRAIL-Studie wird der entwickelte ACB Score dieser Dissertation als Grundlage für die Beurteilung der Medikation verwendet [151]. In der Studie soll außerdem die Dosis berücksichtigt werden, sodass der Ansatz des Drug Burden Index mit der ACB Liste dieser Dissertation kombiniert wird [151]. Dass diese Beurteilung der Medikation nur als sekundärer Endpunkt verwendet wird und nicht zum vorgeschlagenen Absetz-Protokoll von Arzneimitteln der Hausärzte gehört, zeigt, dass dieser Ansatz auch in der COFRAIL-Studie zu zeitaufwendig für den klinischen Alltag gesehen wird [152].

## 6.4 Schlussfolgerung und Ausblick

Idealerweise gehören Apotheker fest zum Behandlungsteam geriatrischer Patienten im Krankenhaus, sodass eine kontinuierliche pharmazeutische Betreuung möglich ist, und die Beachtung anticholinerg Arzneimittel wird zum festen Bestandteil bei der Medikationsanalyse geriatrischer Patienten. Auch wenn Stationsapotheker noch nicht in deutschen Krankenhäusern etabliert sind, werden klinisch-pharmazeutische Dienstleistungen im Krankenhaus immer häufiger. Im Bundesland Niedersachsen ist die Einführung von Stationsapothekern ab 2022 bereits gesetzlich festgeschrieben [76, 153].

Auch die Beurteilung der ACB sollte idealerweise zum Standardrepertoire bei der Behandlung geriatrischer Patienten gehören. Hierfür bietet der ACB Score aus Kapitel 5 eine gute Grundlage. Er sollte noch validiert und die Assoziation mit den negativen Auswirkungen einer hohen ACB wie Stürze und Delir gezeigt werden.

### 6.4.1 Weitere Forschung

- Die Ergebnisse des Literaturreviews sollten durch weitere qualitativ hochwertige Studien untermauert werden.
- Neben der Untersuchung von pharmazeutischen Interventionen auf akutgeriatrischen Stationen sollten pharmazeutische Interventionen bei geriatrischen Patienten auf nicht-geriatrischen Stationen untersucht werden. Hier ist der Effekt der pharmazeutischen Intervention vermutlich noch stärker.
- Weiterhin sollten ähnliche pharmazeutische Interventionen im ambulanten Bereich untersucht werden. Da viele der ABP aus dem prästationären Bereich mitgebracht

wurden, könnten diese bereits im ambulanten Setting gelöst werden und benötigten dann keinen stationären Aufenthalt.

- Ferner sollte die Nachhaltigkeit der pharmazeutischen Interventionen in der Klinik untersucht werden, sobald die Patienten in den ambulanten Bereich entlassen wurden. Dieser Aspekt konnte aus zeitlichen und finanziellen Gründen nicht in diese Dissertation aufgenommen werden.
- Die Ergebnisse des Literaturreviews legen bereits eine Kosteneffektivität von pharmazeutischen Interventionen bei geriatrischen Patienten nahe. Dieser Aspekt sollte auch für Deutschland untersucht werden.
- In Zukunft sollte der entwickelte ACB Score validiert und aktualisiert werden. Idealerweise werden alle in Deutschland verfügbaren Medikamente beurteilt und der ACB Score dann auf die Korrelation mit klinischen Endpunkten wie Delir, Stürzen oder Mortalität validiert.





## Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung Deutschlands bis 2060 - 13. koordinierte Bevölkerungsvorausberechnung. In: Bundesamt S, editor. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2015.
2. Sieber CC. Der ältere Patient - wer ist das? *Internist (Berl)*. 2007;48(11):1190, 2-4. doi:10.1007/s00108-007-1945-3.
3. van den Bussche H, Schaefer I, Koller D, Hansen H, von Leitner E-C, Scherer M et al. Multimorbidity in the German Elderly Population - Part 1: Prevalence in Ambulatory Medical Care. *Z Allgemeinmed*. 2012;88(9):365-71. doi:10.3238/zfa.2012.365-371.
4. Wehling M, Burkhardt H. *Arzneitherapie für Ältere*. 4., vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage ed. Berlin Heidelberg New York: Springer Verlag; 2016.
5. Schäfer C, Liekweg A, Eisert A. *Geriatrische Pharmazie*. 1. Auflage ed. Stuttgart: Deutscher Apotheker Verlag; 2015.
6. Mussawy B. *Arzneimittel im Alter - Strategien für eine optimale Pharmakotherapie*. 1. Auflage ed. Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft; 2018.
7. Field TS, Gurwitz JH, Harrold LR, Rothschild J, DeBellis KR, Seger AC et al. Risk factors for adverse drug events among older adults in the ambulatory setting. *J Am Geriatr Soc*. 2004;52(8):1349-54. doi:10.1111/j.1532-5415.2004.52367.x.
8. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13(1):57-65. doi:10.1517/14740338.2013.827660.
9. Buffel du Vaure C, Ravaud P, Baron G, Barnes C, Gilberg S, Boutron I. Potential workload in applying clinical practice guidelines for patients with chronic conditions and multimorbidity: a systematic analysis. *BMJ Open*. 2016;6(3):e010119. doi:10.1136/bmjopen-2015-010119.
10. Thürmann PA, Holt-Noreiks S, Nink K, Zawinell A. *Arzneimittelversorgung älterer Patienten*. In: Günster C, Klose J, Schmacke N, editors. Versorgung-Report 2012. Stuttgart 2012. p. 111-30.
11. Glaubitz S, Junius-Walker U, Wiese B, Kager H, Krause O. Potentiell inadäquate Medikation (PIM) – Vergleich der Patienten einer Akut-Geriatrie mit dem anschließenden Medikationsplan in der Hausarztpraxis. *Z Gerontol Geriatr*. 2016;49(1):118.
12. Fried TR, O'Leary J, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. *J Am Geriatr Soc*. 2014;62(12):2261-72. doi:10.1111/jgs.13153.
13. Singler K, Thiem U, Christ M, Zenk P, Biber R, Sieber CC et al. Aspects and assessment of delirium in old age. *Z Gerontol Geriatr*. 2014;47(8):680-5. doi:10.1007/s00391-014-0615-z.
14. Fabbietti P, Di Stefano G, Moresi R, Cassetta L, Di Rosa M, Fimognari F et al. Impact of potentially inappropriate medications and polypharmacy on 3-month readmission among older patients discharged from acute care hospital: a prospective study. *Aging Clin Exp Res*. 2017;30(8):977-84. doi:10.1007/s40520-017-0856-y.
15. Onder G, Landi F, Liperoti R, Fialova D, Gambassi G, Bernabei R. Impact of inappropriate drug use among hospitalized older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2005;61(5-6):453-9. doi:10.1007/s00228-005-0928-3.
16. Steinman MA, Seth Landefeld C, Rosenthal GE, Berthenthal D, Sen S, Kaboli PJ. Polypharmacy and Prescribing Quality in Older People. *J Am Geriatr Soc*. 2006;54(10):1516-23. doi:10.1111/j.1532-5415.2006.00889.x.

17. Bowie MW, Slattum PW. Pharmacodynamics in older adults: a review. *Am J Geriatr Pharmacother*. 2007;5(3):263-303. doi:10.1016/j.amjopharm.2007.10.001.
18. Delafuente JC. Pharmacokinetic and pharmacodynamic alterations in the geriatric patient. *Consult Pharm*. 2008;23(4):324-34.
19. Chan M, Nicklason F, Vial JH. Adverse drug events as a cause of hospital admission in the elderly. *Intern Med J*. 2001;31(4):199-205.
20. Amelung S, Meid AD, Nafe M, Thalheimer M, Hoppe-Tichy T, Haefeli WE et al. Association of preventable adverse drug events with inpatients' length of stay—A propensity-matched cohort study. *Int J Clin Pract*. 2017;71(10):e12990.
21. Krause O, Picksak G, Junius-Walker U. Polypharmazie – Lösungswege für eine verbesserte Arzneimitteltherapiesicherheit. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017;142:1046-53.
22. Hoisnard L, Santos-Eggimann B, Chauvin P, Hiance-Delahaye A, Herr M. Do older adults know the purpose of their medications? A survey among community-dwelling people. *Eur J Clin Pharmacol*. 2019;75(2):255-63. doi:10.1007/s00228-018-2575-5.
23. Carroll C, Hassanin A. Polypharmacy in the elderly—When good drugs lead to bad outcomes: A teachable moment. *JAMA Intern Med*. 2017;177(6):871-.
24. Hagstrom K, Nailor M, Lindberg M, Hobbs L, Sobieraj DM. Association Between Potentially Inappropriate Medication Use in Elderly Adults and Hospital-Related Outcomes. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(1):185-6. doi:10.1111/jgs.13229.
25. Clark CM, Shaver AL, Aurelio LA, Feuerstein S, Wahler RG, Jr., Daly CJ et al. Potentially Inappropriate Medications Are Associated with Increased Healthcare Utilization and Costs. *J Am Geriatr Soc*. 2020;68(11):2542-50. doi:10.1111/jgs.16743.
26. Endres HG, Kaufmann-Kolle P, Steeb V, Bauer E, Böttner C, Thürmann P. Association between potentially inappropriate medication (PIM) use and risk of hospitalization in older adults: an observational study based on routine data comparing PIM use with use of PIM alternatives. *PLoS One*. 2016;11(2):e0146811.
27. Ruggiero C, Dell'Aquila G, Gasperini B, Onder G, Lattanzio F, Volpato S et al. Potentially Inappropriate Drug Prescriptions and Risk of Hospitalization among Older, Italian, Nursing Home Residents. 2010;27(9):747-58. doi:10.2165/11538240-000000000-00000.
28. Fromm MF, Maas R, Tumena T, Gassmann KG. Potentially inappropriate medications in a large cohort of patients in geriatric units: association with clinical and functional characteristics. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(4):975-84. doi:10.1007/s00228-012-1425-0.
29. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2019 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674-94.
30. Holt S, Schmiedl S, Thurmman PA. Potentially inappropriate medications in the elderly: the PRISCUS list. *Dtsch Arztebl Int*. 2010;107(31-32):543-51. doi:10.3238/arztebl.2010.0543.
31. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72-83.
32. Kuhn-Thiel AM, Weiss C, Wehling M. Consensus validation of the FORTA (Fit for The Aged) List: a clinical tool for increasing the appropriateness of pharmacotherapy in the elderly. *Drugs Aging*. 2014;31(2):131-40. doi:10.1007/s40266-013-0146-0.

33. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thurmann PA. The EU(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by experts from seven European countries. *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(7):861-75. doi:10.1007/s00228-015-1860-9.
34. Hanlon JT, Schmader KE, Samsa GP, Weinberger M, Uttech KM, Lewis IK et al. A method for assessing drug therapy appropriateness. *J Clin Epidemiol*. 1992;45(10):1045-51.
35. Ryan C, O'Mahony D, O'Donovan DÓ, O'Grady E, Weedle P, Kennedy J et al. A comparison of the application of STOPP/START to patients' drug lists with and without clinical information. *Int J Clin Pharm*. 2013;35(2):230-5.
36. Spinewine A, Schmader KE, Barber N, Hughes C, Lapane KL, Swine C et al. Appropriate prescribing in elderly people: how well can it be measured and optimised? *Lancet*. 2007;370(9582):173-84.
37. Feinberg M. The problems of anticholinergic adverse effects in older patients. *Drugs Aging*. 1993;3(4):335-48.
38. Mintzer J, Burns A. Anticholinergic side-effects of drugs in elderly people. *J R Soc Med*. 2000;93:457-62.
39. Schliebs R, Arendt T. The cholinergic system in aging and neuronal degeneration. *Behav Brain Res*. 2011;221(2):555-63. doi:10.1016/j.bbr.2010.11.058.
40. Herrmann G, Müller K, Behr M, Hahnel S. Xerostomie und ihr Einfluss auf die mundgesundheitsbezogene Lebensqualität. *Z Gerontol Geriatr*. 2017;50(2):145-50.
41. Fox C, Smith T, Maidment I, Chan WY, Bua N, Myint PK et al. Effect of medications with anticholinergic properties on cognitive function, delirium, physical function and mortality: a systematic review. *Age ageing*. 2014;43(5):604-15. doi:10.1093/ageing/afu096.
42. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2015;80(2):209-20. doi:10.1111/bcp.12617.
43. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging health*. 2008;4(3):311-20. doi:10.2217/1745509x.4.3.311.
44. Cardwell K, Hughes CM, Ryan C. The Association Between Anticholinergic Medication Burden and Health Related Outcomes in the 'Oldest Old': A Systematic Review of the Literature. *Drugs Aging*. 2015;32(10):835-48. doi:10.1007/s40266-015-0310-9.
45. Marcum ZA, Wirtz HS, Pettinger M, LaCroix AZ, Carnahan R, Cauley JA et al. Anticholinergic medication use and falls in postmenopausal women: findings from the women's health initiative cohort study. *BMC Geriatr*. 2016;16:76. doi:10.1186/s12877-016-0251-0.
46. Best O, Gnjdjic D, Hilmer SN, Naganathan V, McLachlan AJ. Investigating polypharmacy and drug burden index in hospitalised older people. *Intern Med J*. 2013;43(8):912-8. doi:10.1111/imj.12203.
47. Fox C, Richardson K, Maidment ID, Savva GM, Matthews FE, Smithard D et al. Anticholinergic medication use and cognitive impairment in the older population: the medical research council cognitive function and ageing study. *J Am Geriatr Soc*. 2011;59(8):1477-83. doi:10.1111/j.1532-5415.2011.03491.x.
48. Mayer T, Haefeli WE, Seidling HM. Vorgehen bei der Erkennung, Bewertung und Vermeidung anticholinergischer Nebenwirkungen - eine Querschnittsbefragung unter Ärzten. *Krankenhauspharmazie*. 2017;38(2):111.

49. Kouladjian L, Gnjdjic D, Reeve E, Chen TF, Hilmer SN. Health Care Practitioners' Perspectives on Deprescribing Anticholinergic and Sedative Medications in Older Adults. *Ann Pharmacother*. 2016;50(8):625-36. doi:10.1177/1060028016652997.
50. Navila C. Using a "MAP" to steer patients away from medicines-related falls. *Clinical Pharmacist*. 2013;5:119-21.
51. Bauer D. Arzneimittelbezogene Probleme und Outcome-Dokumentation durch Apotheker im palliativen Setting. *Krankenhauspharmazie*. 2015;36(1):51-2.
52. Heppner HJ. Typische Verschreibungskaskaden beim multimorbiden Patienten. *Drug Res (Stuttg)*. 2019;69:S21-S2.
53. Savage RD, Visentin JD, Bronskill SE, Wang X, Gruneir A, Giannakeas V et al. Evaluation of a Common Prescribing Cascade of Calcium Channel Blockers and Diuretics in Older Adults With Hypertension. *JAMA Intern Med*. 2020;180(5):643-51. doi:10.1001/jamainternmed.2019.7087.
54. Nguyen PV, Spinelli C. Prescribing cascade in an elderly woman. *Can Pharm J*. 2016;149(3):122-4. doi:10.1177/1715163516640811.
55. Amelung S, Bender B, Meid A, Walk-Fritz S, Hoppe-Tichy T, Haefeli WE et al. [How complete is the Germany-wide standardised medication list ("Bundeseinheitlicher Medikationsplan")? An analysis at hospital admission.]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2020;145(21):e116-e22. doi:10.1055/a-1212-2836.
56. Kurtal H, Schwenger V, Azzaro M, Abdollahnia N, Steinhagen-Thiessen E, Nieczaj R et al. Clinical Value of Automatic Reporting of Estimated Glomerular Filtration Rate in Geriatrics. 2009;55(3):288-95. doi:10.1159/000172982.
57. Hanke F, Füsgen I. Medikationssicherheit bei geriatrischen Patienten. *European journal of geriatrics*. 2009;11(2):58-63.
58. Frély A, Chazard E, Pansu A, Beuscart J-B, Puisieux F. Impact of acute geriatric care in elderly patients according to the Screening Tool of Older Persons' Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment criteria in northern France. *Geriatr Gerontol Int*. 2016;16(2):272-8. doi:10.1111/ggi.12474.
59. Bo M, Gibello M, Brunetti E, Boietti E, Sappa M, Falcone Y et al. Prevalence and predictors of inappropriate prescribing according to the Screening Tool of Older People's Prescriptions and Screening Tool to Alert to Right Treatment version 2 criteria in older patients discharged from geriatric and internal medicine ward. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(1):5-11. doi:10.1111/ggi.13542.
60. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Beobide-Telleria I, Ferro-Uriguen A, Alonso-Renedo J, Casas-Herrero Á et al. Medicine optimization strategy in an acute geriatric unit: The pharmacist in the geriatric team. *Geriatr Gerontol Int*. 2019;19(6):530-6. doi:10.1111/ggi.13659.
61. Arzbach V. Medikationsmanagement verbessert Therapie. *Pharmazeutische Zeitung*. 2015;160(27):28.
62. Lee JK, Slack MK, Martin J, Ehrman C, Chisholm-Burns M. Geriatric patient care by U.S. pharmacists in healthcare teams: systematic review and meta-analyses. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(7):1119-27. doi:10.1111/jgs.12323.
63. Cooper JA, Cadogan CA, Patterson SM, Kerse N. Interventions to improve the appropriate use of polypharmacy in older people: a Cochrane systematic review. 2015;5(12):e009235. doi:10.1136/bmjopen-2015-009235.

64. Walsh KA, O'Riordan D, Kearney PM, Timmons S, Byrne S. Improving the appropriateness of prescribing in older patients: a systematic review and meta-analysis of pharmacists' interventions in secondary care. *Age ageing*. 2016;45(2):201-9. doi:10.1093/ageing/afv190.
65. Gray SL, Hart LA, Perera S, Semla TP, Schmader KE, Hanlon JT. Meta-analysis of Interventions to Reduce Adverse Drug Reactions in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2018;66(2):282-8. doi:10.1111/jgs.15195.
66. Mallet L, Spinewine A, Huang A. The challenge of managing drug interactions in elderly people. *Lancet*. 2007;370(9582):185-91.
67. Hias J, Walgraeve K, Tournoy J, Flamaing J, Spriet I, Van der Linden L. Physician's feedback on a clinical pharmacy program on geriatric wards. *Acta Clin Belg*. 2019;1-8. doi:10.1080/17843286.2019.1629054.
68. Gillespie U, Mörlin C, Hammarlund-Udenaes M, Hedström M. Perceived value of ward-based pharmacists from the perspective of physicians and nurses. *Int J Clin Pharm*. 2012;34(1):127-35.
69. Hartel E, Hopf Y, Drey M. Krankenhausapotheker in der Geriatrie – ein systematisches Review. *Z Gerontol Geriatr*. 2016(49):S117.
70. Marx K, Fedders M. Arzneimittelinteraktionen in der Geriatrie. *Krankenhauspharmazie*. 2011;32:397-405.
71. Kilimann S. Einführung klinisch-pharmazeutischer Dienstleistungen mittels KIS (Krankenhaus-Informationen-System) auf einer gerontopsychiatrischen Station. *Krankenhauspharmazie*. 2014;35(10):376-85.
72. Hohn N, Langer S, Kalder J, Jacobs MJ, Marx G, Eisert A. Optimizing the pharmacotherapy of vascular surgery patients by medication reconciliation. *J Cardiovasc Surg (Torino)*. 2014;55(2 Suppl 1):175-81.
73. Witticke D, Seidling HM, Lohmann K, Send AF, Haefeli WE. Opportunities to reduce medication regimen complexity: a retrospective analysis of patients discharged from a university hospital in Germany. *Drug Saf*. 2013;36(1):31-41. doi:10.1007/s40264-012-0007-5.
74. Wegener M, Weber KP, Psychinov G, Bludau J. Polypharmazie bei Senioren. *Deutsche Apothekerzeitung*. 2016;47:48.
75. Nachtigall A, Heppner HJ, Thurmann PA. Influence of pharmacist intervention on drug safety of geriatric inpatients: a prospective, controlled trial. *Ther Adv Drug Saf*. 2019;10:2042098619843365. doi:10.1177/2042098619843365.
76. Schulz C, Fischer A, Vogt W, Leichenberg K, Warnke U, Liekweg A et al. Clinical pharmacy services in Germany: a national survey. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;ejhpharm-2019-001973. doi:10.1136/ejhpharm-2019-001973.
77. Kiesel E, Hopf Y. Hospital pharmacists working with geriatric patients in Europe: a systematic literature review. *Eur J Hosp Pharm*. 2018;25(e1):e74-e81. doi:10.1136/ejhpharm-2017-001239.
78. Hilmer SN, McLachlan AJ, Le Couteur DG. Clinical pharmacology in the geriatric patient. *Fundam Clin Pharmacol*. 2007;21(3):217-30. doi:10.1111/j.1472-8206.2007.00473.x.
79. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS Med*. 2009;6(7):e1000097. doi:10.1371/journal.pmed.1000097.
80. Thomas BH, Ciliska D, Dobbins M, Micucci S. A process for systematically reviewing the literature: providing the research evidence for public health nursing interventions. *Worldviews Evid Based Nurs*. 2004;1(3):176-84. doi:10.1111/j.1524-475X.2004.04006.x.

81. Deeks JJ, Dinnes J, D'Amico R, Sowden AJ, Sakarovitch C, Song F et al. Evaluating non-randomised intervention studies. *Health Technol Assess.* 2003;7(27):iii-x, 1-173.
82. Bergkvist A, Midlov P, Hoglund P, Larsson L, Bondesson A, Eriksson T. Improved quality in the hospital discharge summary reduces medication errors-LIMM: Landskrona Integrated Medicines Management. *Eur J Clin Pharmacol.* 2009;65(10):1037-46.
83. Bergkvist A, Midlov P, Hoglund P, Larsson L, Eriksson T. A multi-intervention approach on drug therapy can lead to a more appropriate drug use in the elderly. LIMM-Landskrona Integrated Medicines Management. *J Eval Clin Pract.* 2009;15(4):660-7.
84. Gillespie U, Alassaad A, Henrohn D, Garmo H, Hammarlund-Udenaes M, Toss H et al. A comprehensive pharmacist intervention to reduce morbidity in patients 80 years or older: a randomized controlled trial. *Arch Intern Med.* 2009;169(9):894-900. doi:10.1001/archinternmed.2009.71.
85. Gillespie U, Alassaad A, Hammarlund-Udenaes M, Morlin C, Henrohn D, Bertilsson M et al. Effects of Pharmacists' Interventions on Appropriateness of Prescribing and Evaluation of the Instruments' (MAI, STOPP and STARTs') Ability to Predict Hospitalization-Analyses from a Randomized Controlled Trial. *PLoS One.* 2013;8(5):e62401. doi:10.1371/journal.pone.0062401.
86. Midlov P, Bahrani L, Seyfali M, Hoglund P, Rickhag E, Eriksson T. The effect of medication reconciliation in elderly patients at hospital discharge. *Int J Clin Pharm.* 2012;34(1):113-9. doi:10.1007/s11096-011-9599-6.
87. Hellstrom LM, Bondesson A, Hoglund P, Midlov P, Holmdahl L, Rickhag E et al. Impact of the Lund Integrated Medicines Management (LIMM) model on medication appropriateness and drug-related hospital revisits. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67(7):741-52. doi:10.1007/s00228-010-0982-3.
88. Bondesson A, Eriksson T, Kragh A, Holmdahl L, Midlov P, Hoglund P. In-hospital medication reviews reduce unidentified drug-related problems. *Eur J Clin Pharmacol.* 2013;69(3):647-55.
89. Spinewine A, Swine C, Dhillon S, Lambert P, Nachega JB, Wilmotte L et al. Effect of a collaborative approach on the quality of prescribing for geriatric inpatients: a randomized, controlled trial. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(5):658-65. doi:10.1111/j.1532-5415.2007.01132.x.
90. Cornu P, Steurbaut S, Leysen T, de Baere E, Ligneel C, Mets T et al. Effect of medication reconciliation at hospital admission on medication discrepancies during hospitalization and at discharge for geriatric patients. *Ann Pharmacother.* 2012;46(4):484-94.
91. Steurbaut S, Leemans L, Leysen T, De Baere E, Cornu P, Mets T et al. Medication history reconciliation by clinical pharmacists in elderly inpatients admitted from home or a nursing home. *Ann Pharmacother.* 2010;44(10):1596-603. doi:10.1345/aph.1P192.
92. Blagburn J, Kelly-Fatemi B, Akhter N, Husband A. Person-centred pharmaceutical care reduces emergency readmissions. *Eur J Hosp Pharm.* 2016;23(2):80-5. doi:10.1136/ejpharm-2015-000736.
93. Nazareth I, Burton A, Shulman S, Smith P, Haines A, Timberal H. A pharmacy discharge plan for hospitalized elderly patients--a randomized controlled trial. *Age ageing.* 2001;30(1):33-40.
94. Al-Rashed SA, Wright DJ, Roebuck N, Sunter W, Chrystyn H. The value of inpatient pharmaceutical counselling to elderly patients prior to discharge. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54(6):657-64. doi:10.1046/j.1365-2125.2002.01707.x.
95. Grimes TC, Deasy E, Allen A, O'Byrne J, Delaney T, Barragry J et al. Collaborative pharmaceutical care in an Irish hospital: uncontrolled before-after study. *BMJ Qual Saf.* 2014;23(7):574-83. doi:10.1136/bmjqs-2013-002188.

96. Tallon M, Barragry J, Allen A, Breslin N, Deasy E, Moloney E et al. Impact of the Collaborative Pharmaceutical Care at Tallaght Hospital (PACT) model on medication appropriateness of older patients. *Eur J Hosp Pharm*. 2016;23(1):16-21. doi:10.1136/ejhpharm-2014-000511.
97. Gallagher J, O'Sullivan D, McCarthy S, Gillespie P, Woods N, O'Mahony D et al. Structured Pharmacist Review of Medication in Older Hospitalised Patients: A Cost-Effectiveness Analysis. *Drugs Aging*. 2016;33(4):285-94. doi:10.1007/s40266-016-0348-3.
98. O'Sullivan D, O'Mahony D, O'Connor MN, Gallagher P, Gallagher J, Cullinan S et al. Prevention of Adverse Drug Reactions in Hospitalised Older Patients Using a Software-Supported Structured Pharmacist Intervention: A Cluster Randomised Controlled Trial. *Drugs Aging*. 2016;33(1):63-73. doi:10.1007/s40266-015-0329-y.
99. Lopez Cabezas C, Falces Salvador C, Cubi Quadrada D, Arnau Bartes A, Ylla Bore M, Muro Perea N et al. Randomized clinical trial of a postdischarge pharmaceutical care program vs. regular follow-up in patients with heart failure. *Fam Hosp*. 2006;30(6):328-42.
100. Del Pozo-Ruiz JJ, Martin-Perez E, Malafarina V. Pharmacoeconomic and clinical aspect of a sequential intravenous to oral therapy plan in an acute geriatric ward. *Eur Geriatr Med*. 2016;7(1):70-6.
101. Lisby M, Thomsen A, Nielsen LP, Lyhne NM, Breum-Leer C, Fredberg U et al. The effect of systematic medication review in elderly patients admitted to an acute ward of internal medicine. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2010;106(5):422-7. doi:10.1111/j.1742-7843.2009.00511.x.
102. van den Bemt PM, van der Schrieck-de Loos EM, van der Linden C, Theeuwes AM, Pol AG. Effect of medication reconciliation on unintentional medication discrepancies in acute hospital admissions of elderly adults: a multicenter study. *J Am Geriatr Soc*. 2013;61(8):1262-8. doi:10.1111/jgs.12380.
103. Beers MH. Explicit criteria for determining potentially inappropriate medication use by the elderly. An update. *Arch Intern Med*. 1997;157(14):1531-6.
104. Wenger NS, Shekelle PG. Assessing care of vulnerable elders: ACOVE project overview. *Ann Intern Med*. 2001;135(8 Pt 2):642-6.
105. de Barra M, Scott C, Johnston M, De Bruin M, Scott N, Matheson C et al. Do pharmacy intervention reports adequately describe their interventions? A template for intervention description and replication analysis of reports included in a systematic review. *BMJ Open*. 2019;9(12):e025511. doi:10.1136/bmjopen-2018-025511.
106. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
107. Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83. doi:10.1016/0021-9681(87)90171-8.
108. American Geriatrics Society Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2015;63(11):2227-46. doi:10.1111/jgs.13702.
109. Pharmaceutical Care Network Europe Foundation. The PCNE Classification V 8.01. 2017.
110. Hartwig SC, Denger SD, Schneider PJ. Severity-indexed, incident report-based medication error-reporting program. *Am J Hosp Pharm*. 1991;48(12):2611-6.
111. National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention. NCC MERP Index for Categorizing Medication Errors. 2001.

112. Duran CE, Azermi M, Vander Stichele RH. Systematic review of anticholinergic risk scales in older adults. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(7):1485-96. doi:10.1007/s00228-013-1499-3.
113. Mayer T, Haefeli WE, Seidling HM. Different methods, different results--how do available methods link a patient's anticholinergic load with adverse outcomes? *Eur J Clin Pharmacol*. 2015;71(11):1299-314. doi:10.1007/s00228-015-1932-x.
114. Carnahan RM, Lund BC, Perry PJ, Pollock BG, Culp KR. The Anticholinergic Drug Scale as a measure of drug-related anticholinergic burden: associations with serum anticholinergic activity. *J Clin Pharmacol*. 2006;46(12):1481-6. doi:10.1177/0091270006292126.
115. Ancelin ML, Artero S, Portet F, Dupuy AM, Touchon J, Ritchie K. Non-degenerative mild cognitive impairment in elderly people and use of anticholinergic drugs: longitudinal cohort study. *BMJ*. 2006;332(7539):455-9. doi:10.1136/bmj.38740.439664.DE.
116. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):508-13. doi:10.1001/archinternmed.2007.106.
117. Han L, Agostini JV, Allore HG. Cumulative anticholinergic exposure is associated with poor memory and executive function in older men. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(12):2203-10. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.02009.x.
118. Ehrt U, Broich K, Larsen JP, Ballard C, Aarsland D. Use of drugs with anticholinergic effect and impact on cognition in Parkinson's disease: a cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81(2):160-5. doi:10.1136/jnnp.2009.186239.
119. Chew ML, Mulsant BH, Pollock BG, Lehman ME, Greenspan A, Mahmoud RA et al. Anticholinergic activity of 107 medications commonly used by older adults. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(7):1333-41. doi:10.1111/j.1532-5415.2008.01737.x.
120. Sittironnarit G, Ames D, Bush AI, Faux N, Flicker L, Foster J et al. Effects of anticholinergic drugs on cognitive function in older Australians: results from the AIBL study. *Dement Geriatr Cogn Disord*. 2011;31(3):173-8. doi:10.1159/000325171.
121. Salahudeen MS, Duffull SB, Nishtala PS. Anticholinergic burden quantified by anticholinergic risk scales and adverse outcomes in older people: a systematic review. *BMC Geriatr*. 2015;15:31. doi:10.1186/s12877-015-0029-9.
122. Aizenberg D, Sigler M, Weizman A, Barak Y. Anticholinergic Burden and the Risk of Falls Among Elderly Psychiatric Inpatients: A 4-Year Case-Control Study. *Int Psychogeriatr*. 2002;14(3):307-10. doi:10.1017/s1041610202008505.
123. Minzenberg MJ, Poole JH, Benton C, Vinogradov S. Association of anticholinergic load with impairment of complex attention and memory in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004;161(1):116-24. doi:10.1176/appi.ajp.161.1.116.
124. Whalley LJ, Sharma S, Fox HC, Murray AD, Staff RT, Duthie AC et al. Anticholinergic drugs in late life: adverse effects on cognition but not on progress to dementia. *J Alzheimers Dis*. 2012;30(2):253-61. doi:10.3233/JAD-2012-110935.
125. Cancelli I, Valentini L, Merlino G, Valente M, Gigli GL. Drugs with anticholinergic properties as a risk factor for psychosis in patients affected by Alzheimer's disease. *Clin Pharmacol Ther*. 2008;84(1):63-8. doi:10.1038/sj.clpt.6100435.
126. Han L, McCusker J, Cole M, Abrahamowicz M, Primeau F, Elie M. Use of Medications With Anticholinergic Effect Predicts Clinical Severity of Delirium Symptoms in Older Medical Inpatients. *Arch Intern Med*. 2001;161(8):1099. doi:10.1001/archinte.161.8.1099.



127. Hilmer SN, Mager DE, Simonsick EM, Cao Y, Ling SM, Windham BG et al. A drug burden index to define the functional burden of medications in older people. *Arch Intern Med.* 2007;167(8):781-7. doi:10.1001/archinte.167.8.781.
128. Aging Brain Program: Anticholinergic Cognitive Burden Scale 2012 Update. <https://www.uea.ac.uk/documents/3306616/10940915/Anticholinergics/088bb9e6-3ee2-4b75-b8ce-b2d59dc538c2>. zuletzt abgerufen am 03.10.2018.
129. Singh S, Loke YK, Enright P, Furberg CD. Pro-arrhythmic and pro-ischaemic effects of inhaled anticholinergic medications. *Thorax.* 2013;68(1):114-6. doi:10.1136/thoraxjnl-2011-201275.
130. Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. An anticholinergic burden score for German prescribers: score development. *BMC Geriatr.* 2018;18(1):239. doi:10.1186/s12877-018-0929-6.
131. Villalba-Moreno AM, Alfaro-Lara ER, Perez-Guerrero MC, Nieto-Martin MD, Santos-Ramos B. Systematic review on the use of anticholinergic scales in poly pathological patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2016;62:1-8. doi:10.1016/j.archger.2015.10.002.
132. Summers WK. A clinical method of estimating risk of drug induced delirium. *Life Sci.* 1978;22(17):1511-6.
133. Dauphinot V, Faure R, Omrani S, Goutelle S, Bourguignon L, Krolak-Salmon P et al. Exposure to anticholinergic and sedative drugs, risk of falls, and mortality: an elderly inpatient, multicenter cohort. *J Clin Psychopharmacol.* 2014;34(5):565-70. doi:10.1097/jcp.000000000000195.
134. Salahudeen MS, Chyou TY, Nishtala PS. Serum Anticholinergic Activity and Cognitive and Functional Adverse Outcomes in Older People: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Literature. *PLoS One.* 2016;11(3):e0151084. doi:10.1371/journal.pone.0151084.
135. Collamati A, Martone AM, Poscia A, Brandi V, Celi M, Marzetti E et al. Anticholinergic drugs and negative outcomes in the older population: from biological plausibility to clinical evidence. *Aging Clin Exp Res.* 2016;28(1):25-35. doi:10.1007/s40520-015-0359-7.
136. Kersten H, Wyller TB. Anticholinergic drug burden in older people's brain - how well is it measured? *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2014;114(2):151-9. doi:10.1111/bcpt.12140.
137. Oelke M, Becher K, Castro-Diaz D, Chartier-Kastler E, Kirby M, Wagg A et al. Appropriateness of oral drugs for long-term treatment of lower urinary tract symptoms in older persons: results of a systematic literature review and international consensus validation process (LUTS-FORTA 2014). *Age ageing.* 2015;44(5):745-55. doi:10.1093/ageing/afv077.
138. Mayer T, Meid AD, Saum KU, Brenner H, Schottker B, Seidling HM et al. Comparison of Nine Instruments to Calculate Anticholinergic Load in a Large Cohort of Older Outpatients: Association with Cognitive and Functional Decline, Falls, and Use of Laxatives. *Am J Geriatr Psychiatry.* 2017;25(5):531-40. doi:10.1016/j.jagp.2017.01.009.
139. Van der Linden L, Decoutere L, Beerten L, Delva T, Spriet I, Flamaing J et al. External validation of a clinical pharmacy intervention in geriatric inpatients: a controlled study. *Int J Clin Pharm.* 2019;41(4):853-8. doi:10.1007/s11096-019-00846-y.
140. Van der Linden L, Decoutere L, Walgraeve K, Milisen K, Flamaing J, Spriet I et al. Combined Use of the Rationalization of Home Medication by an Adjusted STOPP in Older Patients (RASP) List and a Pharmacist-Led Medication Review in Very Old Inpatients: Impact on Quality of Prescribing and Clinical Outcome. *Drugs Aging.* 2017;34(2):123-33. doi:10.1007/s40266-016-0424-8.
141. Ponjee GHM, van de Meerendonk H, Janssen MJA, Karapinar-Carkit F. The effect of an inpatient geriatric stewardship on drug-related problems reported by patients after discharge. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(1):191-202. doi:10.1007/s11096-020-01133-x.

142. Sjolander M, Lindholm L, Pfister B, Jonsson J, Schneede J, Lovheim H et al. Impact of clinical pharmacist engagement in ward teams on the number of drug-related readmissions among older patients with dementia or cognitive impairment: An economic evaluation. *Res Social Adm Pharm.* 2019;15(3):287-91. doi:10.1016/j.sapharm.2018.05.006.
143. Gustafsson M, Sjolander M, Pfister B, Jonsson J, Schneede J, Lovheim H. Pharmacist participation in hospital ward teams and hospital readmission rates among people with dementia: a randomized controlled trial. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(7):827-35. doi:10.1007/s00228-017-2249-8.
144. Cheema E, Alhomoud FK, Kinsara ASA, Alsiddik J, Barnawi MH, Al-Muwallad MA et al. The impact of pharmacists-led medicines reconciliation on healthcare outcomes in secondary care: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One.* 2018;13(3):e0193510. doi:10.1371/journal.pone.0193510.
145. Van der Linden L, Hias J, Walgraeve K, Flamaing J, Tournoy J, Spriet I. Clinical Pharmacy Services in Older Inpatients: An Evidence-Based Review. *Drugs Aging.* 2020;37(3):161-74. doi:10.1007/s40266-019-00733-1.
146. Tomlinson J, Cheong VL, Fylan B, Silcock J, Smith H, Karban K et al. Successful care transitions for older people: a systematic review and meta-analysis of the effects of interventions that support medication continuity. *Age ageing.* 2020;49(4):558-69. doi:10.1093/ageing/afaa002.
147. Mohammed MA, Moles RJ, Chen TF. Pharmaceutical care and health related quality of life outcomes over the past 25 years: Have we measured dimensions that really matter? *Int J Clin Pharm.* 2018;40(1):3-14. doi:10.1007/s11096-017-0582-8.
148. Ozbilen M, Adams CE. Systematic overview of Cochrane reviews for anticholinergic effects of antipsychotic drugs. *J Clin Psychopharmacol.* 2009;29(2):141-6. doi:10.1097/JCP.0b013e31819a91f1.
149. Lisibach A, Benelli V, Ceppi MG, Waldner-Knogler K, Csajka C, Lutters M. Quality of anticholinergic burden scales and their impact on clinical outcomes: a systematic review. *Eur J Clin Pharmacol.* 2021;77(2):147-62. doi:10.1007/s00228-020-02994-x.
150. Dinh TS, Gonzalez-Gonzalez AI, Meid AD, Snell KIE, Rudolf H, Brueckle MS et al. Are Anticholinergic Symptoms a Risk Factor for Falls in Older General Practice Patients With Polypharmacy? Study Protocol for the Development and Validation of a Prognostic Model. *Front Pharmacol.* 2020;11:577747. doi:10.3389/fphar.2020.577747.
151. Bencheva V, Gogolin M, Mann NK, Schmiedl S, Thürmann P, group Cs. Developing a list of anticholinergic and sedative drugs for the calculation of the Drug Burden Index in Germany. 27 *Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimitttelepidemiologie sine loco [digital]*, 26-26112020 Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2020. 2020. doi:10.3205/20gaa06.
152. Mortsiefer A, Wilm S, Santos S, Loscher S, Wollny A, Drewelow E et al. Family conferences and shared prioritisation to improve patient safety in the frail elderly (COFRAIL): study protocol of a cluster randomised intervention trial in primary care. *Trials.* 2020;21(1):285. doi:10.1186/s13063-020-4182-x.
153. Schersch S. Ab 2022 Apotheker auf Station. *Pharmazeutische Zeitung.* 2018;163(44):3082-3.

## Anhang

### Anhang 1 Suchbegriffe Datenbanken

#### Suchbegriffe PubMed®

intervention AND ((((((((((pharmacist) OR pharmacists) OR pharmaceutical) OR pharmaceutic) OR "pharmaceutical service") OR "pharmaceutical services") OR "pharmaceutical care") OR pharmacists[MeSH Terms]) OR "pharmaceutical services"[MeSH Terms]) OR "pharmacy service, hospital"[MeSH Terms])) AND ((((((((((elderly) OR geriatric) OR geriatrics) OR gerontology) OR aged) OR aging) OR old) OR senior) OR aged[MeSH Terms]) OR geriatrics[MeSH Terms]))).

#### Suchbegriffe Embase®

((elderly or geriatric or geriatrics or gerontology or aged or senior or aged or aged hospital patient or frail elderly or very elderly) and (pharmacist or pharmacists or pharmaceutical or pharmaceutic or pharmaceutical service or pharmaceutical services or pharmaceutical care or hospital pharmacy) and intervention).

#### Suchbegriffe CENTRAL

(elderly or geriatric or geriatrics or gerontology or aged or aging or old or Senior or aged Hospital Patient or frail elderly or very elderly) AND (pharmacist or pharmacists or pharmaceutical or pharmaceutic or pharmaceutical Service or pharmaceutical Services or pharmaceutical care or "pharmacy Service, Hospital" or Hospital pharmacy) AND intervention.

#### Suchbegriffe AgeInfo

Pharmacist OR pharmacists OR pharmaceutical OR pharmaceutic OR pharmaceutical service OR pharmaceutical services OR pharmaceutical care.

## Anhang 2 Datenextraktionsformular für Volltexte Literaturreview

### Formular für Datenanalyse

#### Allgemeine Angaben

**Titel**

**Autoren**

**Sprache:**

- **Eingeschlossen:** Deutsch/Englisch
- **Ausgeschlossen:** Sonstiges:

**Zeitschrift**

**Jahr**

**Citation**

#### Studienangaben

**Studientyp:**

- **Eingeschlossen:** RCT / Kohortenstudie/ Vorher-Nachher-Studie
- **Ausgeschlossen:** Review/ Metaanalyse/ Editorial/ Fallbericht/ Briefe
- **Sonstige:**

**Dauer der Studie**

**Land:**

- **Eingeschlossen:** Deutschland/England/Sonstige in Europa:
- **Ausgeschlossen:** USA/Australien/Neuseeland/Sonstige:

**Setting:**

- Krankenhaus, Pflegeheim, ambulant, Sonstige:

#### Patienten

**Studienpopulation:**

- **Eingeschlossen:** >65 Jahre, genauere Angaben:

- **Ausgeschlossen:** <65 Jahre

**Anzahl Patienten**

**Anzahl Kontrollgruppe**

## Pharmazeutische Intervention

**Art der Intervention:**

### - Ergebnisse

Ergebnis	Analysiert?	Details
therapeutisches Ergebnis		
Lebensqualität		
Arzneimitteltherapiesicherheit		
Adhärenz		
Rehospitalisierung		
Mortalität		
Kosten		
Sonstige		

### - Sonstiges

**Einschließen:** Ja/Nein/Diskutieren

**Quellen durchgegangen:** Ja/Nein

**Autoren kontaktieren:** Ja /Nein

## Anhang 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studien in Tabelle dargestellt

### Studienergebnisse. Studien sortiert nach der Hauptkomponente der pharmazeutischen Intervention

Tabelle auf Englisch bereits veröffentlicht in [77]. NB: Diese Tabelle geht über 7 Seiten.

\* = signifikantes Ergebnis, # = kein p-Wert berichtet, fettgedruckt = primärer Endpunkt, ↑ = Erhöhung, ↓ = Reduktion, ↔ = kein Unterschied zwischen Intervention und Kontrolle, - = Endpunkt nicht untersucht/keine Nachverfolgung

ABP = arzneimittelbezogene Probleme, ACOVE = *Assessing Care of Vulnerable Elders*, AMTS = Arzneimitteltherapiesicherheit, CBA = kontrollierte Vorher-Nachher-Studie,

C-RCT = Cluster-randomisierte, kontrollierte Studie, HCS = Studie mit historischer Kontrollgruppe, M = Monate, MAI = *Medication Appropriateness Index*, PK = prospektive Kohortenstudie,

RCT = randomisierte, kontrollierte Studie, START = *Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment*, STOPP = *Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate prescriptions*,

T = Tage, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung, UBA = unkontrollierte Vorher-Nachher-Studie, W = Wochen

Jahr und Autor	Land	Studiendesign	Gesamtzahl Patienten	Nachverfolgungszeitraum nach Entlassung	Lebensqualität	Verordnungsqualität	Medikationsfehler	AMTS - andere	Compliance	Krankenhauswiederweisungen	Mortalität	Kosten
<b>Pharmazeutische Betreuung von Aufnahme bis Entlassung</b>												
Spinewine <i>et al.</i> , 2007 [89]	Belgien	RCT	203	1,3,12 M	-	↓* für MAI und ACOVE von Aufnahme bis Entlassung bei Interventionspatienten, keine signifikante Verbesserung in Kontrollpatienten, Odds-Ratio eine Verbesserung im Gesamt-MAI zu haben = 9,1, ↓* Beers sowohl bei Intervention als auch Kontrolle, Ergebnisse für Nachverfolgung nicht berichtet	-	-	-	↔ 12 M nach Entlassung (p = 1,0)	↓ 12 M nach Entlassung (p = 0,10)	-
Bergkvist <i>et al.</i> , 2009 [82]	Schweden	HCS	115	-	-	-	↓* bei Entlassung (p = 0,012)	-	-	-	-	-

Jahr and Autor	Land	Studiendesign	Gesamtzahl Patienten	Nachverfolgungszeitraum nach Entlassung	Lebensqualität	Verordnungsqualität		Medikationsfehler		AMTS - andere		Compliance	Krankenhauswieder-einweisungen	Mortalität	Kosten
Bergkvist <i>et al.</i> , 2009 [83]	Schweden	CBA	53	2 W	-	↓ Intervention reduzierte MAI Score von Aufnahme bis Entlassung, Kontrolle nicht. Unterschied in MAI Score/Anzahl an Medikamenten mit inadäquater Bewertung nicht signifikant		-		-		-	-	-	-
Gillespie <i>et al.</i> , 2009 [84] + Gillespie <i>et al.</i> 2013 [85]	Schweden	RCT	400	12 M	-	↓* MAI, STOPP/START von Aufnahme bis Entlassung (jeweils $p < 0,001$ ), keine signifikante Verbesserung in Kontrollpatienten		-		-		-	↔, aber positive Korrelation von MAI und STOPP Scores mit arzneimittelbezogenen Wieder-einweisungen und 47 % Reduktion der Notaufnahme-besuche	↔	Kosten-ersparnis (sekundäre Gesundheitsversorgung) aufgerechnet gegen die Interventionskosten 230 US-Dollar pro Patient
Hellstrom <i>et al.</i> , 2011 [87]	Schweden	CBA	210	3 M	-	↓* Medikamente mit mind. einer inadäquaten MAI Bewertung von Aufnahme bis Entlassung ( $p = 0,0446$ ), MAI Score Reduktion (pro Patient/Medikament) von Aufnahme bis Entlassung nicht signifikant		-		-		-	↓ arzneimittelbezogene Wieder-einweisungen ( $p = 0,138$ )	-	-

Jahr und Autor	Land	Studiendesign	Gesamtzahl Patienten	Nachverfolgungszeitraum nach Entlassung	Lebensqualität	Verordnungsqualität	Medikationsfehler	AMTS - andere	Compliance	Krankenhauswieder-einweisungen	Mortalität	Kosten
Midlöv <i>et al.</i> , 2012 [86]	Schweden	HCS	123	-	-	-	↓ Medikationsfehler bei Entlassung: signifikant weniger zwischen Phase 1 und 3 ( $p = 0,048$ ), Phase 2 und 3 ( $p = 0,037$ ), aber nicht 1 und 2 ( $p = 0,41$ ) Phase 1: Standardbehandlung mit pharmazeutischer Betreuung auf Station, Phase 2: Kontrolle des Entlassbriefs durch Apotheker, Phase 3: Medikationsänderungen werden durch Klinikärzte im ambulanten Dispensiersystem hinterlegt	-	-	-	-	-
<b>Intensivierte Betreuung durch Stationsapotheker</b>												
Grimes <i>et al.</i> , 2014 [95] + Tallon <i>et al.</i> , 2016 [96]	Irland	CBA	108	-	-	↓* MAI: Anteil an Medikamenten mit mind. einer inadäquaten Bewertung ( $p < 0,001$ ) und MAI Score pro Medikament ( $p < 0,001$ )	-	-	-	-	-	-



Jahr und Autor	Land	Studiendesign	Gesamtzahl Patienten	Nachverfolgungszeitraum nach Entlassung	Lebensqualität	Verordnungsqualität	Medikationsfehler	AMTS - andere	Compliance	Krankenhauswiedereinweisungen	Mortalität	Kosten
Blagburn <i>et al.</i> , 2016 [92]	England	PC	908	30 T	-	-	-	-	-	↓, Odds für Wiedereinweisung waren auf der Kontrollstation höher als auf der Interventionsstation während Interventionsphase, aber Odds für Wiedereinweisung auf Kontrollstation waren zu Studienbeginn niedriger als auf Interventionsstation	-	-
<b>Software-basierte Intervention</b>												
Gallagher <i>et al.</i> 2016 [97] + O'Sullivan <i>et al.</i> , 2016 [98]	Irland	C-RCT	737	-	-	-	-	↓* Anteil an Patienten, die eine nicht-triviale UAW erlitten (p = 0.02)	-	-	↔	kosteneffektiv, da Behandlungskosten für Interventionsniedriger als für Kontrollpatienten und Intervention effektiver im Hinblick auf Erkennung von UAW
<b>Interprofessionelle Kurvenvisite</b>												
Lisby <i>et al.</i> , 2010 [101]	Dänemark	RCT	99	3 M	↔	-	-	-	-	↔	↔	-

Jahr und Autor	Land	Studiendesign	Gesamtzahl Patienten	Nachverfolgungszeitraum nach Entlassung	Lebensqualität	Verordnungsqualität	Medikationsfehler	AMTS - andere	Compliance	Krankenhauswieder-einweisungen	Mortalität	Kosten
Bondesson <i>et al.</i> , 2013 [88]	Schweden	HCS	201	-	-	-	-	ABP: ↓* Anzahl an unidentifizierten ABP während Krankenhausaufenthalt (p < 0,001), ↓* Anzahl an unidentifizierten ABP innerhalb jeder Art (jeweils p < 0,001) und ausgewertet nach klinischer Signifikanz (unidentifizierte ABPs waren weniger klinisch signifikant in Interventionsgruppe)	-	-	-	-
Pharmazeutische Arzneimittelanamnese bei Aufnahme												
Cornu <i>et al.</i> , 2012 [90]	Belgien	UBA	398	-	-	-	Vollständigkeit der Anamnese: Apotheker identifizierte mehr Medikamente als Arzt (p < 0,001)	↑*	-	-	-	-
Van den Bemt <i>et al.</i> , 2013 [102]	Niederlande	HCS	1543	-	-	-	↓# bei Aufnahme: ↓# Anteil an Patienten mit ≥1 unbeabsichtigten Medikationsunstimmigkeiten, ↓# Anteil an Medikationsbestellungen mit ≥1 unbeabsichtigten Medikationsunstimmigkeiten sekundärer Endpunkt: ↓ Anteil an unbeabsichtigten Medikationsunstimmigkeiten im Zeitverlauf	-	-	-	-	-

Jahr und Autor	Land	Studiendesign	Gesamtzahl Patienten	Nachverfolgungszeitraum nach Entlassung	Lebensqualität	Verordnungsqualität	Medikationsfehler	AMTS - andere	Compliance	Krankenhauswieder-einweisungen	Mortalität	Kosten
Steurbaut <i>et al.</i> , 2010 [91]	Belgien	UBA	394	-	-	-	Vollständigkeit der Anamnese: ↑* Apotheker identifizierte mehr Medikamente als Arzt (p < 0,001)	-	-	-	-	-
<b>Entlassmanagement</b>												
Lopez Cabezas <i>et al.</i> , 2006 [99]	Spanien	RCT	134	2, 6, 12 M	↔	-	-	-	↑* nach 2 (p = 0,002) und 6 M (p = 0,015), nicht nach 12 M	↓* Anzahl an Wiedereinweisungen: nach 2 (p = 0,034) und 6 M (p = 0,023), nicht signifikant nach 12 M ↓* Anzahl an wiedereingewiesenen Patienten: nach 2 (p = 0,041) und 6 M (p = 0,028), nicht signifikant nach 12 M	↓* nach 12 M (p = 0,017), nicht nach 2 und 6 M	Günstiges Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (Mehrgebrauch von Gesundheitsversorgung vs. Interventionskosten)
Nazareth <i>et al.</i> , 2001 [93]	England	RCT	362	3, 6 M	↔	-	-	-	↔	↔	↔	-
Al-Rashed <i>et al.</i> , 2002 [94]	England	PC	83	2-3 W, 3 M	-	-	-	-	↑* (p < 0,001)	↓* (p < 0,05)	-	-
<b>Intervention bezüglich der Oralisierung von Antibiotika</b>												
Del Pozo-Ruiz <i>et al.</i> , 2016 [100]	Spanien	HCS	111	30 T	-	-	-	↓* kürzere i.v. Behandlung in Interventionsgruppe (p < 0,001), kein Effekt auf allgemeine Behandlungslänge	-	x (keine Wiedereinweisungen)	-	↓*(p < 0,001 für Levofloxacin, p = 0,001 für Ciprofloxacin)

## Anhang 4 Ausgeschlossene Arzneimittel (nicht in Deutschland verfügbar)

**Arzneimittel, die ausgeschlossen wurden, da sie nicht in Deutschland verfügbar sind.**

Arzneimittelnamen sind in Englisch wie in den Originalpublikationen belassen. NB: Diese Tabelle geht über vier Seiten. Tabelle bereits veröffentlicht in [130].

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironnarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Acepromazine	N05AA04		3						3
Aceprometazine	-		3						3
Acetaminophen/ Dichloralphenazone/ Isometheptene	-	0							
Alimemazine	R06AD01		2			0		1	2
Aluminum Carbonate	-	0							
Alverine	A03AX08		2					1	0 oder 1
Ammonium Lactate Topical	-	0							
Amoxapine	N06AA17		3					3	widersprüchlich
Anileridine	N01AH05	0							
Antioxidant	-						0		
Bacitracin Ophthalmic	-	0							
Bacitracin Topical	D06AX05	0							
Belladonna alkaloids	A03BA04		3		3			2	3
Benefibre	-						0		
Benzonatate	R05DB01	0							
Benztropine	N04AC01	3		3		3		3	3
Bismuth Subsalicylate	A02BX22	0							
Brahmi	-						0		
Brompheniramine	R06AB01	3						3	3
Brompheniramine maleate	R06AB01								
Bumetanide	C03CA02	0				0			
Butabarbital; Secbutabarbital	-	0							
Butalbital	-	0							
Camphor-Menthol Topical	-	0							
Carbachol Ophthalmic	S01EB02	0							
Carbamide Peroxide Otic	D02AE02	0							
Carbinoxamine	R06AA08	3						3	3
Carisoprodol	M03BA02	0		3					widersprüchlich
Casanthranol	-	0							
Casanthranol- Docusate	-	0							
Cascara Sagrada	-	0							
Cefamandole	J01DC03	1							0 oder 1
Cefoxitin	J01DC01	1							0 oder 1

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironnarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Cephalothin	J01DB03	1							0 oder 1
Cerivastatin	C10AA06	0							
Chlorpromazine	N05AA01	3		3	3			3	3
Chlorpropamide	A10BB02	0							
Chlorzoxazone	M03BB03	0							
Choline Salicylate	N02BA03						0		
Cisapride	A03FA02	0							
Clavulanate	-	0							
Clidinium	A03CA02							1	
Colestipol	C10AC02	0							
Cortisone	H02AB10	1							0 oder 1
Cyclobenzaprine	M03BX08	2		2	1			2	2
Cycloserine	J04AB01	1							0 oder 1
Danazol	G03XA01	0					0		
Dehydroepi- androsterone; Prasteron	A14AA07						0		
Demeclocycline	J01AA01	0							
Desipramine	N06AA01	3		2	2			3	3
Dexchlorphenir- amine	R06AB02		3				3		3
Dicyclomine	A03AA07	3		3				3	3
Dienestrol Topical	G03CB01	0							
Diffunisal	N02BA11	0							
Dihydroxyaluminum Sodium Carbonate	A02AF03	0							
Diphenoxylate	A07DA01	0					0		0 oder 1
Dipivefrin Ophthalmic	S01EA02	0							
Dirithromycin	J01FA13	0							
Disopyramide	C01BA03	2				0	0	1	2
Disulfiram	N07BB01						0		
Dothiepin	N06AA16						2		2
Edrophonium	-	0							
Eformetalol Fumarate	-						0		
Emeponium	G04BD01					3			3
Ergoloid Mesylates	C04AE01	0							
Estazolam	N05CD04	1							0 oder 1
Esterified Estrogens	-	0							
Estradiol Topical	-	0							
Estropipate; Piperazine Estrone Sulfate	P02CB01	0					0		
Etodolac	M01AB08	0							
Fluorometholone	C05AA06						0		
Halcinonide Topical	D07AD02	0							
Herb	-						0		

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironnarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Homatropine	S01FA05				3				3
Hormone Replacement Therapy	-						0		
Hydrocodone	R05DA03	0			2				2
Hydrocortisone Otic	-	0							
Hydroxylpropyl Methylcellulose Ophthalmic	-	0							
Hyoscyamine	A03BA03	3		3				3	3
Iloperidone	N05AX14							1	
Intestinal Flora	-						0		
Iron Polysaccharide	-	0							
Isosorbide	-	1						1	
Labetalol	C07AG01	0					0		
Lactic Acid Bacteria	A07FA01						0		
Lactobacillus Rhamnosus	-						0		
Lindane Topical	P03AB02	0							
Lumiracoxib	M01AH06						1		0 oder 1
LVP Solution	H01BA03	0							
Meclizine/Meclozine	R06AE05	3		3				3	3
Meprobamate	N05BC01	0							
Metaxalone	-	0							
Methazolamide	A01EC05	0							
Methyclothiazide	C03AA08	0							
Methylcellulose	A06AC06	0							
Methyltestosterone	G03BA02	0							
Metolazone	C03BA08	0							
Mineral	-						0		
Mineral Oil	-	0							
Molindone	N05AE02	2						2	2
Multiple Actives	-						0		
Nadolol	C07AA12	0							
Naturopathic Agent	-						0		
Nefazodone	N06AX06	0			1				2
Nefopam	N02BG06							2	
Nizatidine	A02BA0	1					0	0	0 oder 1
Pancrelipase	A09AA02	0					0		
Penicillin	-	0							
Phenazopyridine	G04BX06	0							
Phenelzine	N06AF03	1							2
Phenyl Salicylate	G04BX12	0							
Pirbuterol	R03AC08	0							
Pivampicillin	J01CA02	0							
Pizotifen	N02CX01						0		
Pramoxine Topical; Pramocaine	C05AD07	0							

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironnarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Prazosin	C02CA01	0					0		
Procainamide	C01BA02	0							
Prochlorperazine	N05AB04	1		2	2	0	2		2
Promazine	N05AA03					2			2
Propantheline	A03AB05	3			2			3	3
Propenthelina	-								
Propoxyphene	N02AC0	0			2	1			2
Protriptyline/ Protyptiline	N06AA11	3					3		3
Pyrilamine	R06AC01	3							3
Rimantadine	J05AC02	0							
Rofecoxib	M01AH02	0							
Rosiglitazone	A10BG02	0					0		0
Salsalate	N02BA06	0							
Sodium Citrotartrate	A06AD21						0		
Sterculia	A06AC03						0		
Sulfacetamide sodium	D10AF06						0		
Sulfamethizole	B05CA0	0							
Sulindac	M01AB02	0				0			
Tacrine	N06DA01	0							
Terconazole Topical	G01AG02	0							
Thiothixene	N05AF04	1		3					3
Thyroid Desiccated	H03AA05	0							
Thyroid Supplement	-						0		
Trichlormethiazide	C03AA06	0							
Trifluoperazine	N05AB06	1		3				3	widersprüchlich
Troglitazone	A10BG01	0							
Tropatepine	N04AA12		3						3
Vitamin	-						0		
Zafirlukast	R03DC01	0							

## Anhang 5 Ausgeschlossene Arzneimittel (ausgeschlossene Darreichungsform)

**Arzneimittel, die ausgeschlossen wurden, da sie spezifisch für topische, nasale, ophthalmologische oder otologische Anwendung oder als Arzneimittelkombination statt als Einzelarzneimittel bewertet.**

Arzneimittelnamen sind in Englisch wie in den Originalpublikationen belassen. NB: Diese Tabelle geht über zwei Seiten. Tabelle auf Englisch bereits veröffentlicht in [130].

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Acetic Acid Topical	G01AD02	0							
Apraclonidine Ophthalmic	S01EA03	0							
Balsam Peru Topical	-	0							
Beclomethasone Nasal	R01AD01	0							
Benzocaine Topical	C05AD03	0							
Betamethasone Topical	C05AA05	0							
Betamethasone-clotrimazole Topical	-	0							
Betaxolol Ophthalmic	S01ED02	0							
Brimonidine Ophthalmic	S01EA05	0							
Brinzolamide Ophthalmic	S01EC04	0					0		
Budesonide Nasal	R01AD05	0							
Calamine Topical; Zinc Oxide	-	0							
Calcipotriene Topical; Calcipotriol	D05AX02	0							
Calcium and Vitamin D	A12AX	0							
Carbidopa-Levodopa	N04BA02	0		1	1		1		0 oder 1
Cetylpyridinium Topical	B05CA01	0							
Chlorhexidine Topical	A01AB03	0							
Ciclopirox Topical	D01AE14	0							
Clindamycin Topical	D10AF01	0							
Collagenase Topical	D03BA02	0							
Desonide Topical	D07AB08	0							
Desoximetasone Topical	D07AC03	0							
Dexamethasone Nasal	R01AD03	0							
Dexamethasone Ophthalmic	S01BA01	0							
Dexamethasone Topical	-	0							
Dorzolamide Ophthalmic	S01EC03	0					0		
Econazole Topical	D01AC03	0							
Empracet (Acetaminophen +Codeine Phosphate)	N02AJ06							2	
Fluocinonide Topical	C05AA11	0							
Fluoride Topical	A12CD01	0							
Fluorometholone Ophthalmic	S01CB05	0							
Fluticasone-salmeterol	R03AK06	1							0 oder 1
Gentamicin Ophthalmic	S03AA06	0							
Gentamicin Topical	D06AX07	0							



Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittionnarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Glycerin Topical	A06AG04	0							
Hydrocortisone Ophthalmic	S01BA02	0							
Hydrocortisone Topical	C05AA01	0							
Ketoconazole Topical	D01AC08	0							
Ketotifen Ophthalmic	S01GX08	1							0 oder 1
Lanolin-Mineral Oil Topical	-	0							
Latanoprost Ophthalmic	S01EE01	0					0		
Levobunolol Ophthalmic	S01ED03	0							
Loteprednol Ophthalmic	S01BA14	0							
Methylprednisolone Topical	D10AA02	0							
Miconazole Topical	D01AC02	0							
Mometasone Nasal	R01AD09	0							
Mupirocin Topical	D06AX09	0							
Neomycin Ophthalmic	S03AA01	0							
Olopatadine Ophthalmic	S01GX09	0							
Oxymetazoline Nasal	S01GA04	0							
Permethrin Topical	P03AC04	0							
Petrolatum Topical	D02AC	0							
Pilocarpine Ophthalmic	S01EB01	0							
Polymyxin B Ophthalmic	S01AA18	0							
Prednisolone Ophthalmic	S01BA04	0							
Pseudoephedrine- Triprolidine	R01BA52			2					
Rimexolone Ophthalmic	S01BA13	0							
Salicylic Acid Topical	D01AE12	0							
Selenium Sulfide Topical	D01AE13	0							
Silver Sulfadiazine Topical	D06BA01	0							
Sodium Sulfacetamide Ophthalmic	S01AB04	0					0		
Terbinafine Topical	D01AE15	0							
Tobramycin Ophthalmic	S01AA12	0							
Triamcinolone Nasal	R01AD11	0							
Triamcinolone Topical	C05AA12	0							
Triethanolamine Polypeptide Oleate Otic	-	0							

## Anhang 6 Alle Arzneimittel mit Bewertung ACB Score = 0

**Alle Arzneimittel, die ohne anticholinerge Effekte bewertet wurden (ACB Score = 0).**

NB: Diese Tabelle geht über acht Seiten. Tabelle auf Englisch bereits veröffentlicht in [130].

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Acarbose	A10BF01	0							
Acetazolamid	S01EC01	0							
Acetylcystein	R05CB01						0		
Acetylsalicylsäure	N02BA01	0				0	0		0
Acyclovir	S01AD03	0							
Acitretin	D05BB02						0		
Adenosin	C01EB10	0							
Agomelatin	N06AX22								
Alendronsäure	M05BA04	0							
Allopurinol	M04AA01	0				0	0		0
Aluminumhydroxid	V03AE12	0					0		
Amilorid	C03DB01	0					0		
Amiodaron	C01BD01	0					0		
Amlodipin	C08CA01	0				0	0		0
Amoxicillin	J01CA04	0					0		0 oder 1
Amoxicillin und Enzym-Inhibitoren	J01CR02	0							
Anagrelid	L01XX35	0							
Anastrozol	L02BG03	0					0		
Apixaban	B01FAF02								
Ascorbinsäure	G01AD03	0							
Atorvastatin	C10AA05	0				0	0		0
Azithromycin	J01FA10	0							
Beclomethason	A07EA07	0					0		
Betacarotin	D02BB01	0							
Betahistin	N07CA01						0		
Betain	A16AA06						0		
Betamethason	C05AA05						0		
Bethanechol	N07AB02	0							
Bicalutamid	L02BB03	0							
Bimatoprost	S01EE03						0		
Bisoprolol	C07AB07	0					0		
Brimonidin	D11AX21						0		
Bromhexin	R05CB02						0		
Budesonid	A07EA06	0					0		
Buprenorphin	N02AE01					0	0		
Buspiron	N05BE01	0							
Cabergolin	G02CB03					0			
Calcitonin	H05BA01	0							
Calcitriol	A11CC04	0							
Calciumacetat	V03AE07	0							
Calciumcarbonat	A02AC01	0							

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Candesartan	C09CA06	0					0		
Cilexetil	-						0		
Carbimazol	H03BB01						0		
Carmellose Natrium	S01XA20						0		
Carnitin; Levocarnitin	A16AA01						0		
Carvedilol	C07AG02	0					0		
Cefaclor	J01DC04	0							
Cefalexin	J01DB01	0					0		0 oder 1
Cefazolin	J01DB04	0							
Ceftibuten	J01DD14	0							
Cefixim	J01DD08	0							
Ceftriaxon	J01DD04	0							
Cefuroxim	J01DC02	0							
Chinin	P01BC01	0					0		
Chloralhydrat	N05CC01	0					0		
Chlorambucil	L01AA02	0				0			
Chloramphenicol	D06AX02						0		
Chlorothiazid	C03AA04	0							
Chlorprotixen	N05AF03					0			
Chondroitinsulfat	M01AX25	0							
Cilostazol	B01AC23	0							
Ciprofloxacin	S03AA07	0							
Clarithromycin	J01FA09	0							
Clobazam	N05BA09	0							
Clodronsäure	M05BA02	0							
Clomethiazol	N05CM02					0			
Clonidin	S01EA04	0					0		
Clopidogrel	B01AC04	0					0		0
Clotrimazol	G01AF02	0							
Cloxacillin	J01CF02	0							
Coffein	N06BC01	0							
Colchicin	M04AC01	0	3				0	1	wider- sprüchlich
Colecalciferol	A11CC05								
Cholestyramin	C10AC01	0							
Cromoglicinsäure	A07EB01	0					0		
Cyanocobalamin	B03BA01	0							
Cyclophosphamid	L01AA01	0							
Dabigatran	B01AE07								
Dantrolen	M03CA01	0							
Darbepoetin alfa	B03XA02								
Deferasirox	V03AC03						0		
Desmopressin	H01BA02	0							
Dextran	B05AA05						0		
Dextropropoxyphen	N02AC04						0		
Diclofenac	D11AX18	0					0		

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Dimeticon	P03AX05					0			
Dobutamin	C01CA07	0							
Docusat-Natrium	A06AA02	0					0		
Donepezil	N06DA02	0				0	0		0
Dopamin	C01CA04	0							
Doxazosin	C02CA04	0							
Doxycyclin	A01AB22	0					0		
Dulaglutid	A10BJ05								
Duloxetine	N06AX21	0					0	0	0 oder 1
Dydrogesteron	G03DB01						0		
Edoxaban	B01AF03								
Eisen(II)gluconat	B03AA03	0							
Eisen(II)sulfat	B03AA07	0							
Empagliflozin	A10BK03								
Enalapril	C09AA02	0				0	0		0
Enoxaparin	B01AB05	0					0		
Epinephrin	A01AD01						0		
Eprosartan	C09CA02						0		
Ergocalciferol	A11CC01	0							
Erythromycin	D10AF02	0					0		
Erythropoietin	B03XA01	0							
Esomeprazol	A02BC05	0					0		
Estradiol	G03CA03	0					0		
Estriol	G03CA04					0	0		
Ethambutol	J04AK02	0							
Ethinylestradiol	G03CA01	0							
Etidronsäure	M05BA01	0							
Ezetimib	C10AX09						0		
Famciclovir	J05AB09						0		
Faulbaumrinde, Kombinationen	V04CZ05						0		
Felbamat	N03AX10	0							
Felodipin	C08CA02	0					0		
Fenofibrat	C10AB05	0					0		
Fenoterol inhalativ	R03AC04								
Fentanyl Pflaster	-						0		
Filgrastim	L03AA02	0							
Finasterid	D11AX10	0					0		
Fischöl	-						0		
Flecainid	C01BC04	0					0		
Flucloxacillin	J01CF05						0		
Fluconazol	D01AC15	0							
Fludrocortison	H02AA02	0							
Flumazenil	V03AB25	0							
Flunisolid	R01AD04	0							
Fluorouracil	L01BC02						0		

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Flutamid	L02BB01	0							
Fluticason	D07AC17	0					0		
Fluvastatin	C10AA04	0					0		
Folsäure	B03BB01	0							
Formoterol inhalativ	R03AC13								
Fosinopril	C09AA09	0					0		
Framycetin	D09AA01						0		
Gabapentin	N03AX12	0					0	0	
Galantamin	N06DA04	0				0	0		0
Gemfibrozil	C10AB04	0					0		0
Ginkgo-biloba-Blätter- Trockenextrakt	N06DP01	0					0		
Ginsengwurzel	A13AP02						0		
Glibenclamid	A10BB01	0				0	0		
Gliclazid	A10BB09						0		
Glimepirid	A10BB12	0					0		
Glipizid	A10BB07	0				0	0		0
Glucagon	H04AA01	0							
Glucosamin	M01AX05	0					0		
Glucose	B05CX01						0		
Glyceroltrinitrat	C01DA02	0				0	0		0
Glyceroltrinitrat Pflaster	C01DA02						0		
Goserelin	L02AE03						0		
Gramicidin	R02AB30						0		
Guanfacin	C02AC02	0							
Harnstoff							0		
Heparin	B01AB01	0							
Histidin	-						0		
Hydrochlorothiazid	C03AA03	0				0	0		0
Hydrocortisonacetat	D07AA02						0		
Hydromorphon	N02AA03	0							
Hydroxycarbamid	L01XX05	0							
Hydroxychloroquin	P01BA02	0					0		
Künstliche Tränen und andere indifferente Mittel	S01XA20						0		
Hypromellose	S01KA02						0		
Ibuprofen	M01AE01	0				0	0		0
Imipenem und Enzym- Inhibitoren	J01DH51	0							
Indapamid	C03BA11	0					0		
Indometacin	M01AB01	0					0		
Influenza-Impfstoffe	J07BB						0		
Inositol	A11HA07						0		
Insulin	A10A	0				0	0		0
Irbesartan	C09CA04	0					0		
Isoniazid	J04AC01	0							

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Ispaghula (Flohsamen) (englisches Original: Metamucil)	A06AC01						0		
Ispaghula (Flohsamen) (englisches Original: Psyllium)	A06AC01	0							
Isradipin	C08CA03	0							
Kaliumchlorid	A12BA01	0							
Kaliumcitrat	A12BA02	0							
Kaliumhydrogencarbonat	A12BA04	0							
Ketoprofen	M01AE03	0				0	0		0
Kolostrum	-						0		
Konjugierte Estrogene	G03CA57	0					0		
Lactulose	A06AD11	0					0		
Lamotrigin	N03AX09	0							
Lercanidipin	C08CA13						0		
Leuprorelin	L02AE02	0							
Levetiracetam	N03AX14							0	
Levocabastin	R01AC02						0		
Levofloxacin	J01MA12	0							0 oder 1
Levothyroxin-Natrium	H03AA01	0				0	0		
Lidocain	C01BB01	0							
Liothyronin-Natrium	H03AA02	0							
Lisinopril	C09AA03	0				0	0		0
Losartan	C09CA01	0				0			0
Lovastatin	C10AA02	0							
Lysin	B05XB03	0							
Macrogol, Kombinationen	A06AD65	0							
Magnesium (verschiedene Salze in Kombination)	A12CC30	0							
Mannitol	A06AD16	0							
Mebeverin	A03AA04						0		
Medizinische Kohle	A07BA01						0		
Medroxyprogesteron	G03AC06	0					0		
Medroxyprogesteron	G03DA02						0		
Megestrol	G03AC05	0							
Melatonin	N05CH01						0		
Meloxicam	M01AC06						0		
Melperon	N05AD03					0			
Memantin	N06DX01						0		
Mesalazin	A07EC02	0					0		
Metamizol	N02BB02								
Methenamin	J01XX05	0							
Methyldopa	C02AB	0							
Methylenblau	V03AB17	0							
Methylphenidat	N06BA04	0							
Metronidazol	A01AB17	0					0		

Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Mianserin	N06AX03					0			
Midodrin	C01CA17	0							
Minocyclin	A01AB23	0							
Misoprostol	A02BB01	0							
Moclobemid	N06AG02					0	0		
Modafinil	N06BA07						0		
Moexipril	C09AA13	0							
Mometason	D07AC13						0		
Montelukast	R03DC03	0							
Moosbeere	-	0							
Moxifloxacin	J01MA14	0							
Moxonidin	C02AC05						0		
Multivitamine, rein	A11BA01	0					0		
Nabumeton	M01AX01	0							
Naloxon	V03AB15	0							
Naproxen	G02CC02	0				0	0		
Nateglinid	A10BX03	0							
Natriumbicarbonat	B05CB04	0							
Natriumchlorid	B05CB01	0							
Natriumphosphat	A06AD17	0							
Nicotinsäure	-	0							
Nisoldipin	C08CA07	0							
Nitrazepam	N05CD02					0	0		
Nitrofurantoin	J01XE01	0							
Norepinephrin	C01CA03	0							
Norethisteron	G03AC01						0		
Norfloxacin	J01MA06	0					0		
Nystatin	A07AA02	0							
Octreotid	H01CB02	0							
Ofloxacin	J01MA01	0							
Olmesartanmedoxomil	C09CA08						0		
Omega-3	C10AX06						0		
Omeprazol	A02BC01	0				0	0		0
Pamidronsäure	M05BA03	0							
Pantoprazol	A02BC02	0					0		0
Papaverin	A03AD01	0							
Paracetamol	N02BE01	0				0	0		0
Pentazocin	N02AD01					0			
Pentoxifyllin	C04AD03	0							
Pergolid	N04BC02	0				0			
Perindopril	C09AA04	0					0		
Phenprocoumon	B01AA04								
Phenylephrin	C01CA06	0							
Phenylpropanolamin	R01BA01	0							
Phenytoin	N03AB02	0							0 oder 1
Phytomenadion	B02BA01	0							

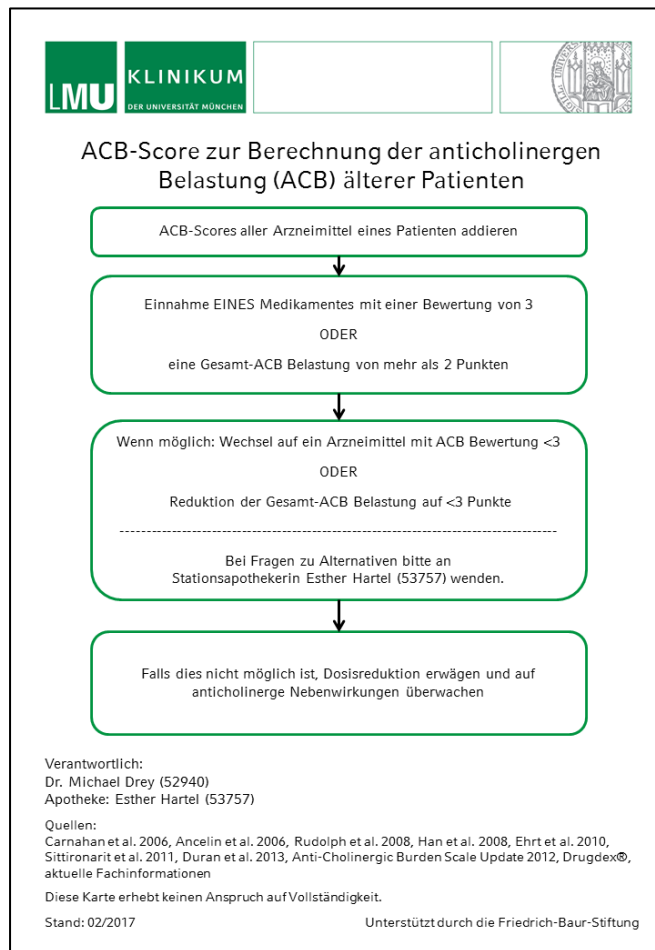
Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Pilocarpin	N07AX01						0		
Pindolol	C07AA03	0							
Pioglitazon	A10BG03	0					0		0
Pipamperon	N05AD05								
Piritramid	N02AC03								
Piroxicam	M01AC01	0				0	0		0
Polycarbophil	A06AC08	0							
Polyethylenglycol; Macrogol	A06AD15						0		
Polyvinylalkohol	S01XC01						0		
Pravastatin	C10AA03	0					0		
Primidon	N03AA03	0							
Probenecid	M04AB01	0					0		
Progesteron	G03DA04	0					0		
Propafenone	C01BC03	0							
Propranolol	C07AA05	0					0		0
Propylenglycol	-						0		
Propylthiouracil	H03BA02	0							
Protamin	V03AB14						0		
Pyrazinamid	J04AK01	0							
Pyridostigmin	N07AA02	0							
Pyridoxin (Vitamin B6)	A11HA02						0		
Quinapril	C09AA06	0					0		
Rabeprazol	A02BC04	0					0		0
Raloxifen	G03XC01	0							
Ramipril	C09AA05	0					0		
Reboxetin	N06AX18						0		
Repaglinid	A10BX02	0							
Reserpin	C02AA02	0							
Rifampin	J04AB02	0							
Risedronsäure	M05BA07	0					0		
Rivaroxaban	B01AF01								
Rivastigmin	N06DA03						0		
Rizinusöl	A06AB05	0							
Ropinirol	N04BC04	0				0	0		0
Rosuvastatin	C10AA07						0		
Roxithromycin	J01FA06						0		
Rutoside	C05CA01						0		
Saccharomyces boulardii	A07FA02								
Salbutamol	R03AC02	0				0	0		
Salmeterol	R03AC12	0					0		
Sennoside	A06AB06	0					0		0
Sevelamer	V03AE02								
Sildenafil	G04BE03						0		
Simeticon	A03AX13	0					0		
Simvastatin	C10AA01	0				0	0		0
Sitagliptin	A10BH01								



Wirkstoff	ATC-Code	Carnahan 2006 USA [114]	Ancelin 2006 Frankreich [115]	Rudolph 2008 USA [116]	Han 2008 USA [117]	Ehrt 2010 Norwegen modifiziert [118]	Sittironarit 2011 Australien [120]	Boustani 2012 USA [128]	Duran 2013 [112]
Sotalol	C07AA07	0					0		
Spironolacton	C03DA01	0				0	0		0
Sucralfat	A02BX02	0							
Sulfamethoxazol	J01EC01	0							
Sulfasalazin	A07EC01						0		
Suxamethonium	M03AB01	0							
Tadalafil	G04BE08						0		
Tamoxifen	L02BA01	0				0	0	0	0
Tamsulosin	G04CA02	0					0		
Telmisartan	C09CA07						0		
Terazosin	G04CA03	0							
Terbinafin	D01BA02						0		
Terbutalin	R03AC03	0				0	0		0
Teriparatid	H05AA02								
Testosteron	G03BA03						0		
Tetracyclin	A01AB13	0							
Thiamazol	H03BB02								
Thiamin (Vitamin B1)	A11DA01	0							
Tiaprofensäure	M01AE11						0		
Tibolon	G03CX01						0		
Ticlopidin	B01AC05	0							
Tilactase	A09AA04	0					0		
Tilidin/Naloxon	N02AX51								
Timolol	C07AA06	0				0	0		0
Tolbutamid	A10BB03	0							
Tolcapon	N04BX01	0				0			
Topiramat	N03AX11	0						0	0 oder 1
Torsemid	C03CA04	0							
Travoprost	S01EE04						0		
Trimethoprim	J01EA01	0					0		0
Trypsin	B06AA07	0							
Tuberkulin	V04CF01	0							
Ubidecarenon	C01EB09						0		
Ursodeoxycholsäure	A05AA02	0							
Valsartan	C09CA03	0							
Vardenafil	G04BE09						0		
Vareniclin	N07BA03						0		
Vecuronium	M03AC03	0							
Vemurafenib	L01XE15								
Verapamil	C08DA01	0				0	0		0
Vitamin E	-	0							
Zaleplon	N05CF03	0							
Zinkgluconat	A12CB02	0							
Zinksulfat	A12CB01	0							
Zolpidem	N05CF02	0					0		0
Zopiclon	N05CF01	0				0	0		0

## Anhang 7 Kitteltaschenkarte

## Vorderseite



## Rückseite

<b>ACB score = 1</b> Acridiniumbromid    Citalopram    Fexofenadin    Lithium    Oxycodon    Triamcinolon Ampicillin    Clindamycin    Escitalopram    Lorazepam    Pipamperon    Triamteren Aripiprazol    Codein    Fentanyl    Methotrexat    Pancuronium    Trospium Atenolol    Clonazepam    Furosemid    Metformin    Phenobarbital    Valproinsäure Azathioprin    Dexamethason    Gentamicin    Methylprednisolon    Piperacillin    Vancomycin Baclofen    Diazepam    Hydralazin    Metoclopramid    Pramipexol    Venlafaxin Bisacodyl    Digoxin    Hydrocortison    Metoprolol    Prednisolon    Ziprasidon Bromocriptin    Digoxin    Ipratropiumbromid    Midazolam    Prednison Bupropion    Diltiazem    Isosorbiddinitrat    Mirtazapin    Promethazin Captopril    Dimetinden    Isosorbidmononitrat    Morphin    Risperidon Celecoxib    Domperidon    Nitrat    Nifedipin    Sertralin Ciclosporin    Etoricoxib    Levofloxacin    Oxazepam    Tiotropiumbromid					
<b>Anticholinerge Nebenwirkungen</b> Erhöhtes Sturzrisiko Mundtrockenheit Trockene Augen Sehstörungen Glaukomanfall Obstipation Miktionsstörung Harnverhalt Hauttrockenheit Tachykardie Verwirrtheit		<b>ACB score = 2</b> Amantadin    Ranitidin Carbamazepin    Theophyllin Haloperidol    Tramadol Loperamid Maprotilin Methadon Olanzapin Opipramol Oxcarbazepin Paroxetin Pethidin Quetiapin		<b>ACB score = 3</b> Amitriptylin Atropin Clomipramin Clozapin Darifenacin Doxepin Homatropin Imipramin Levomepromazin Nortriptylin Scopolamin Tizanidin	

## Glossar

Arzneimittelbezogenes Problem (ABP)	Arzneimittelbezogene Probleme (ABP) sind Ereignisse oder Umstände bei der Arzneimitteltherapie, die tatsächlich oder potenziell das Erreichen angestrebter Therapieziele verhindern. Sie beinhalten u.a. Medikationsfehler und unerwünschte Arzneimittelwirkungen.
Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS)	Arzneimitteltherapiesicherheit (AMTS) ist die Gesamtheit der Maßnahmen zur Gewährleistung eines optimalen Medikationsprozesses mit dem Ziel, Medikationsfehler und damit vermeidbare Risiken für den Patienten bei der Arzneimitteltherapie zu verringern.
<i>Assessing Care of Vulnerable Elders</i> (ACOVE)	Die ACOVE-Kriterien ( <i>Assessing Care of Vulnerable Elders</i> ) sind ein Maß für die medikamentöse Unterversorgung bei geriatrischen Patienten.
Anticholinerge Belastung (ACB)	Die Anticholinerge Belastung (ACB) ist die Summe anticholinergischer Effekte der Medikamente eines Patienten – sowohl wegen eines gewollten anticholinergen Wirkmechanismus als auch wegen entsprechenden Nebenwirkungen.
ApoDos	Das ApoDos-System ist ein schwedisches System, um Medikamente zu stellen.
<i>Effective Public Health Practice Project</i> (EPHPP)	Das <i>Effective Public Health Practice Project</i> (EPHPP) ist ein kanadisches Projekt, das den Mangel an qualitativ hochwertiger Evidenz für staatliche Gesundheitsmaßnahmen angehen sollte. Das <i>Quality Assessment Tool for Quantitative Studies</i> des EPHPP ist ein standardisiertes Werkzeug, um die Qualität von Studien zu beurteilen und wird bei der Erstellung von systematischen Literaturübersichten verwendet.
<i>geriatric stewardship</i>	In vielen Kliniken ist bereits ein <i>antibiotic stewardship team</i> etabliert, das sich für den optimalen Einsatz von Antibiotika einsetzt. Ebenso gibt es teilweise <i>antifungal</i> oder <i>anticoagulants stewardship</i> , welche sich um dem optimalen Einsatz dieser Arzneimittelgruppen kümmern. Gerade bei älteren Patienten ist es jedoch nicht ausreichend auf spezielle Hochrisiko-Arzneimittelgruppen zu achten, sondern notwendig die Gesamtmedikation zu evaluieren. Deshalb wurde von Ponjee <i>et al.</i> ein <i>geriatric stewardship</i> entwickelt, das die Medikation geriatrischer Patienten multiprofessionell evaluiert und dessen Team aus einem Krankenhausapotheker und einem Geriater besteht [141].

<i>Medication Appropriateness Index (MAI)</i>	Der <i>Medication Appropriateness Index</i> (MAI) ist ein impliziter Ansatz zur Beurteilung der Medikation eines Patienten. Dieses Werkzeug listet keine spezifischen Medikamente auf, sondern Kriterien, nach denen die einzelnen Medikamente beurteilt werden sollen. Diese Kriterien sind die adäquate Indikation, Effektivität, Dosierung, richtige und praktikable Dosierungsanweisung, Arzneimittel- Arzneimittel-Interaktionen und Arzneimittel-Krankheiten Interaktionen, Duplikationen, Therapiedauer und Kosten. Je höher der MAI desto inadäquater ist die Medikation eines Patienten.
Medikationsanalyse	Eine Medikationsanalyse ist eine strukturierte Analyse der aktuellen Gesamtmedikation eines Patienten. Sie umfasst die vier Hauptschritte Identifikation von Datenquellen und Zusammentragen der Informationen, Evaluation und Dokumentation von manifesten und potenziellen arzneimittelbezogenen Problemen, Erarbeitung möglicher Lösungen sowie Vereinbarung von Maßnahmen gemeinsam mit dem Patienten und gegebenenfalls mit dem / den behandelnden Arzt / Ärzten. Ziele sind die Erhöhung der Effektivität der Arzneimitteltherapie und die Minimierung von Arzneimittelrisiken.
Medikationsmanagement	Ein Medikationsmanagement baut auf einer Medikationsanalyse auf, an die sich eine kontinuierliche Betreuung des Patienten durch ein multidisziplinäres Team anschließt. Mit der kontinuierlichen Betreuung werden vereinbarte Maßnahmen zu detektierten arzneimittelbezogenen Problemen und deren Ergebnis nachverfolgt sowie gegebenenfalls angepasst. Neu auftretende, manifeste und potenzielle arzneimittelbezogene Probleme werden erkannt, gelöst oder vermieden. Ziele sind die fortlaufende und nachhaltige Erhöhung der Effektivität der Arzneimitteltherapie sowie die fortlaufende und nachhaltige Minimierung von Arzneimittelrisiken.
MeSH Term	Der MeSH (Medical Subject Headings) ist ein polyhierarchischer, konzeptbasierter Thesaurus (Schlagwortregister). Er dient zum Katalogisieren von Buch- und Medienbeständen, zum Indexieren von Datenbanken und zum Erstellen von Suchprofilen und wird von der National Library of Medicine herausgegeben.
<i>Number-needed-to-treat</i> (NNT)	Die <i>number-needed-to-treat</i> (deutsch Anzahl der notwendigen Behandlungen) bezeichnet die Anzahl der Patienten, die mit einer Testsubstanz oder Testmethode behandelt werden müssen, um ein zusätzliches Ereignis wie z. B. Krankheit oder Tod zu vermeiden.

Odds Ratio	Das Odds Ratio oder Chancenverhältnis ist eine statistische Messzahl, die etwas über die Stärke eines Zusammenhangs von zwei Merkmalen aussagt. Zwei „Odds“ (Chancen) werden dabei miteinander verglichen. Ein Odds Ratio von genau 1 bedeutet, dass es keinen Unterschied in den Chancen gibt. Ein Odds Ratio von >1 bedeutet, dass die Chancen der ersten Gruppe größer sind.
Pharmazeutische Arzneimittelanamnese	Die pharmazeutische Arzneimittelanamnese ist die systematische Erfassung aller aktuell bzw. in letzter Zeit eingenommener Medikamente eines Patienten durch pharmazeutisches Personal.
Pharmazeutische Intervention	Pharmazeutische Interventionen sind alle Vorschläge zur Optimierung der Arzneimitteltherapie durch Apotheker.
Polypharmazie	Unter Polypharmazie wird die gleichzeitige und andauernde Einnahme mehrerer Wirkstoffe verstanden. Eine einheitliche Definition oder definierte Anzahl an Wirkstoffen gibt es nicht. Oft wird die Einnahme von fünf und mehr Wirkstoffen als Polypharmazie definiert.
Potenziell inadäquate Medikamente (PIM)	Potenziell inadäquate Medikamente (PIM) sind Medikamente, die wegen ihrer pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Wirkung für ältere Menschen ungeeignete Medikamente. Sie werden meist so eingestuft, da bei ihrer Verwendung mehr therapeutische Risiken als klinische Nutzen auftreten.
<i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses</i> (PRISMA)	Das PRISMA-Statement ( <i>Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis</i> ) gibt Empfehlungen dafür, wie systematische Literaturreviews durchgeführt und berichtet werden sollten.
<i>Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate prescriptions</i> (STOPP)	Die STOPP-Kriterien (STOPP = <i>Screening Tool of Older Persons' Potentially inappropriate prescriptions</i> ) sind implizite Kriterien aus Irland, die die Medikation auf Übermedikation beurteilen und Anhaltspunkte für potenziell inadäquate Arzneimittel geben sollen.
<i>Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment</i> (START)	Die START-Kriterien (START = <i>Screening Tool to Alert doctors to the Right Treatment</i> ) sind implizite Kriterien aus Irland, die die Medikation auf Unterversorgung beurteilen.
Unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW)	Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (Synonym: Nebenwirkungen) sind bei Arzneimitteln, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind, schädliche und unbeabsichtigte Reaktionen auf das Arzneimittel. Dabei ist zwischen Nebenwirkungen bei bestimmungsgemäßen Gebrauch, in Folge eines Medikationsfehlers und in Folge von Missbrauch oder beruflicher Exposition zu unterscheiden.



## Publikationsliste

### Originalarbeiten

Hartel E. *Betablocker in der Geriatrie.* Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten 2017;40(5)

Hartel E. *Schmerztherapie im Alter – Buchrezension.* Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten 2017

Kiesel E, Hopf Y. *Hospital pharmacists working with geriatric patients in Europe: a systematic literature review.* European Journal of Hospital Pharmacy 2018;25:e74-e81. doi: 10.1136/ejhpharm-2017-001239. IF: 0,718

Kiesel EK, Hopf YM, Drey M. *An anticholinergic burden score for German prescribers: score development.* BMC Geriatrics 2018;18:239. doi: 10.1186/s12877-018-0929-6. IF: 2,86

Kiesel EK, Pudritz YM. *Anticholinerge Belastung – Erkennen, analysieren und minimieren.* Pharmazeutische Zeitung 2019;6:34-41. online: [www.pharmazeutische-zeitung.de/erkennen-analysieren-und-minimieren/](http://www.pharmazeutische-zeitung.de/erkennen-analysieren-und-minimieren/)

Kiesel EK, Drey M, Pudritz YM. *Algorithmus zur Reduktion anticholinergischer Nebenwirkungen.* Krankenhauspharmazie 2019;40:560-4

Pudritz YM, Kiesel E. *Besonderheiten der medikamentösen (Palliative Care) Behandlung bei alten Menschen.* Pflegen: palliativ (2019), in press.

### Wissenschaftliche Kongressbeiträge

#### Poster

Hartel E, Hopf Y, Drey M. *Krankenhausapotheker in der Geriatrie – ein systematisches Review.* Gerontologie und Geriatrie Kongress 2016 in Stuttgart, 07.-10.09.2016 (1)

Hartel E, Hopf Y. *Krankenhausapotheker in der Geriatrie in Europa – ein systematisches Review.* 5. Kongress für Arzneimittelinformation 2017 in Köln, 03.-04.02.2017 (3)

Hartel E, Hopf Y, Drey M. *Entwicklung einer Fallkarte zur Reduktion anticholinergischer Nebenwirkungen.* 18. Jahrestagung des Deutschen Netzwerkes Evidenzbasierte Medizin in Hamburg, 09.-11.03.2017 (4)

Kiesel E, Hopf Y, Drey M. *Entwicklung eines anticholinergen Scores für die Anwendung in Deutschland.* Jahrestagung Deutsche Gesellschaft für Klinische Pharmazie in Heidelberg,

08.10.2017, Prämierung mit dem Posterpreis der Deutschen Gesellschaft für Klinische Pharmazie und Vorstellung mit einem Kurzvortrag

Kiesel E, Hopf Y, Drey M. *Pharmazeutische Interventionen bei interprofessionellen Visiten auf einer akutgeriatrischen Station*. Gerontologie und Geriatrie Kongress 2018 in Köln, 06.-08.09.2018 (5)

Kiesel E, Hopf Y, Drey M. *Schweregrad der Medikationsfehler auf einer akutgeriatrischen Station*. Kongress für Patientensicherheit 2018 in Berlin, 17.-18.10.2018 (6)

### Vortrag

Hartel E, Hopf Y, Drey M. *Stationsapotheker und Schnittstellenmanagement München Akutgeriatrie – Apo-SCHEMA*. 6. LAUD-Forschungs- und Doktorandentagung in München, 11.-12.11.2016 (2)

### Abstracts

- (1) Z Gerontol Geriat 2016(49):S117 (DOI 10.1007/s00391-016-1123-0)
- (2) Krankenhauspharmazie 2016(37);12:567-568
- (3) Krankenhauspharmazie 2017(38);2:108
- (4) doi: 10.3205/17ebm127
- (5) Z Gerontol Geriat 2018;51 (Suppl 1):S137 (DOI 10.1007/ s00391- 018- 1435-3)
- (6) Arzneiverordnung in der Praxis 2018(45);4:60



## Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all jenen danken, die durch ihre fachliche und persönliche Unterstützung zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater, Herrn Prof. Dr. Michael Drey, danken, der mich in seine Arbeitsgruppe und auf seiner Station aufgenommen und während meiner Arbeit begleitet hat. Er hatte zu jeder Zeit ein offenes Ohr für Fragen und Probleme. Danke für die Aufgeschlossenheit gegenüber diesem sehr pharmazeutischen Thema und dem mir entgegengebrachten Vertrauen.

Ebenso gilt mein herzlichster Dank meiner Betreuerin, Frau Dr. Yvonne Pudritz, für die fachliche, moralische und motivierende Unterstützung in jeder Lebenslage und Promotionsphase. Danke für die beste Betreuung, die man sich als Doktorand wünschen kann. Die zeitnahe Beantwortung meiner vielen Fragen, dein großes klinisch-pharmazeutisches Wissen und dein stets offenes Ohr, auch für nicht berufliche Belange, waren unersetzlich für diese Arbeit.

Weiterhin möchte ich dem Stationsteam und den Ärzten der Station 6, Akutgeriatrie, meinen Dank aussprechen für die von der ersten Minute an sehr freundliche und warmherzige Aufnahme in das Team, die Unterstützung und konstruktive Zusammenarbeit. Ohne die gute Teamarbeit wäre dieses Promotionsprojekt nicht möglich gewesen.

Recht herzlich danke ich dem Promotionsprogramm Klinische Pharmazie der LMU für die finanzielle und ideelle Unterstützung. Insbesondere Dr. Cornelia Vetter-Kerkhoff und Dr. Dorothea Strobach für den Aufbau und die Ermöglichung des Programms, Dr. Ute Amann für die fachliche Beratung und schließlich PD Dr. Hanna Mannell für das offene Ohr und die hilfreichen Tipps bei allen fachlichen, organisatorischen und persönlichen Fragen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei Frau Andraschko und dem gesamten Team der Krankenhausapotheke für die Unterstützung des Promotionsprogramms und auch ganz konkret jeder Unterstützung bei allen Schnittstellenfragen zwischen Station und Apotheke und den gemeinsamen Mittagspausen mit den Kollegen der Innenstadt.

Außerdem danke ich der Stiftung Patient und klinische Pharmazie, der B.Braun-Stiftung und der Friedrich-Baur-Stiftung für die finanzielle Unterstützung meines Promotionsprojektes. Ohne die finanzielle Grundlage hätte dieses Projekt nicht stattfinden können.

Vielen Dank an Karl Eglof Hartel, Mona Hoyos, Raphaela Merk und Manuela Gruber für das Lesen dieser Arbeit und eure Tipps die zu einer besseren Verständlichkeit beigetragen haben.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meinen Mitdoktoranden sowohl in der Geriatrie als auch im Promotionsprogramm Klinische Pharmazie. Der themenübergreifende Austausch, die gegenseitige Unterstützung, Hilfe und auch mal Ablenkung von der Promotion haben meine Jahre am Klinikum der Universität München sehr bereichert. Ohne euch als Mitstreiter und Motivatoren wäre es nicht dasselbe gewesen.

Mein besonderer Dank gilt meiner Familie, insbesondere meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht haben, das mich überhaupt erst zu dieser Promotion geführt hat. Sie glauben stets an mich und unterstützen mich in all meinen Entscheidungen.

Zuletzt bedanke ich mich bei meinem Mann Sebastian für seinen bedingungslosen Rückhalt. Ohne deine emotionale Unterstützung, Motivation und Geduld wäre die Erstellung dieser Arbeit nicht möglich gewesen. Du hast mich stets gestärkt und in jeder Situation die richtigen Worte gefunden.